

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мацюк Оксана Дмитрівна

УДК: 615.014.615.454.1: 615.451.34:615.322

ДИСЕРТАЦІЯ

**Дослідження з розробки складу та технології лікарських препаратів
на основі екстрактів в умовах аптек**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. Д. Мацюк

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукова керівниця Вишневська Лілія Іванівна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Мацюк О. Д. Дослідження з розробки складу та технології лікарських препаратів на основі екстрактів в умовах аптек. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертаційна робота присвячена науковим дослідженням щодо визначення умов та отримання і стандартизації багатокомпонентних екстрактів в умовах аптеки, а також фармацевтичній розробці на їх основі мазі й ополіскувача порожнини рота для використання у фармакотерапії хейліту та галітозу на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

Узагальнено та проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану захворюваності та фармакотерапії хейліту і галітозу. Враховуючи мультисимптомність та хронічний перебіг, а також те, що терапія цих захворювань є досить тривалою, а існуючі препарати часто викликають побічні ефекти, ми на основі бібліосемантичного й аналітичного методів дослідження визначили, що актуальним є розроблення нових оригінальних засобів із застосуванням природних інгредієнтів, які за ефективністю не поступались би синтетичним і були безпечні та придатні до тривалого застосування.

На основі бібліосемантичного, аналітичного та логічного методів досліджень під час проведення аналізу джерел літератури визначено доцільність використання сировини лопуха великого для розроблення оригінальних лікарських препаратів (ЛП), враховуючи його потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію (протизапальна, спазмолітична, полівітамінна, загальнозміцнювальна, антибактеріальна, імуностимулювальна, антифунгінальна і поліпшувальна обмінні процеси в організмі).

У результаті маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України визначено, що на ньому присутні три препарати з коренів лопуха великого:

Детоксифіт та Нефрофіт у формі складних зборів та Аллотон у формі розчину для зовнішнього застосування, а також п'ять дієтичних добавок (ДД), з них 1 засіб – таблетки і 4 – фіточаї. Косметичні засоби представлені у вигляді шампунів для волосся (6 позицій), маски для волосся, кондиціонера, олійного екстракту, крему для обличчя (по 1 позиції). Виробниками продукції є Україна (4 засоби), Польща, Італія та Франція (по 2 засоби).

Проаналізовано асортимент ЛП і ДД з рослинними екстрактами. Вітчизняний фармацевтичний ринок налічує 18 позицій екстрактів, усі вони є рідкими. 3-поміж усіх зареєстрованих в Україні екстрактів провідне місце (16 позицій) посідають українські виробники. Номенклатура імпорتنих препаратів складається з 1 екстракту в'єтнамського та 1 екстракту швейцарського виробництва. Також присутні 19 препаратів з екстрактами, з них найбільший сегмент ринку займають препарати у лікарських формах таблетки і капсули (по 7 найменувань), розчини оральних (2), краплі оральні (1), сиропи і порошки для орального розчину (по 1 найменуванню). Більшість ЛП, які містять екстракти, виготовляються українськими виробниками (близько 47 %), виробникам Німеччини, Франції та Швейцарії належать по 2 препарати, Іспанії, Болгарії, Словенії та Чехії – по 1 препарату.

Враховуючи, що Україна підтримує курс на євроінтеграцію, що свідчить про прийняття та актуалізацію низки документів з питань виробництва і контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва, ми проаналізували, що наразі 25 екстрактів, отриманих шляхом вилучення біологічно активних речовин (БАР) із лікарської рослинної сировини різними екстрагентами, гармонізовані з європейською фармакопеею (ЄФ) та внесені до державної фармакопеї України (ДФУ).

Теоретично та експериментально за допомогою мікробіологічного скринінгу обґрунтовано фітокомпозицію для профілактики та лікування хейліту: лопуха великого корені, дуба кора, нагідок лікарських квітки 5 : 1 : 1,5 відповідно. Досліджено фармакотехнологічні властивості отриманої лікарської фітокомпозиції. Визначено оптимальні умови екстракції збору водою: температура

95–100 °C; метод триступеневої ремацерації; із загальним значенням (drug to extract ratio) DER 1 : 10. Опрацьовано технологічні параметри та розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол».

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого, що можуть свідчити про його якість. Відповідні характеристики внесено у специфікацію на продукт: опис, ідентифікація методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) (полісахариди (фруктоза, глюкоза)), ефірна олія, речовини флавоноїдної природи (кофейна, хлорогенова кислоти, рутин), дубильні речовини (катехін)), важкі метали, вологість (не більше 25 %), кількісне визначення (полісахариди, флавоноїди у перерахунку на гіперозид, таніни у перерахунку на пірогалол). Складено специфікацію на проміжний продукт – сумарний водний екстракт густий під умовною назвою «Фітол».

Розроблено експериментальні зразки мазі та досліджено їх органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні властивості. Дослідженнями антимікробної активності експериментальних зразків встановлено, що оптимальною основою мазі для терапії хейліту є емульсія, яка забезпечує кращі показники вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) порівняно з абсорбційними основами. За результатами структурно-механічних досліджень встановлено, що введення комплексу АФІ зменшує структурну в'язкість основи мазі. Показана здатність мазі розріджуватися зі збільшенням градієнта швидкості зсуву, що сприятиме рівномірному розподілу АФІ під час технологічного процесу та легкому нанесенню мазі на шкіру. Вивчення текстурних властивостей експериментальних зразків мазі (когезія, адгезія та пружність) також підтвердило задовільну намащуваність зразка. Проведено випробування ефективності антимікробних консервантів та обґрунтовано мінімальну дієву концентрацію натрію бензоату в кількості 0,1 %. За результатами проведених досліджень розроблено емульсійну мазь для лікування хейліту, до складу якої входять: вазелін – 20 %, емульгатори гліцеролу моностеарат –

5,5 %, полісорбат-80 – 3,5 %, гідроксіетилцелюлоза – 3 %, фітокомплекс АФІ «Фітол» – 7,5 %, натрію бензоат – 0,1 %, ефірні олії чайного дерева – 1,0 % і журавця рожевого – 1,5 %, вода очищена – до 100 %.

Розроблено технологічний процес виготовлення емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» в умовах аптеки та промислового виробництва, визначено його критичні параметри та умови проведення, які гарантуватимуть якість отримання препарату. Проведено дослідження із валідації технологічного процесу в умовах аптеки розробленої мазі та отримано документальне підтвердження ефективного відтворення процесу її виготовлення.

Методом ТШХ досліджено якісний склад мазі та доведено наявність рутину, хлорогенової і кофейної кислот, фруктози, глюкози, цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, катехіну. Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення БАР у складі мазі «Фітолунг»: полісахаридів (не менше 10 мг / г), суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид (не менше 0,6 мг / г), суми танінів, у перерахунку на пірогалол (не менше 2,20 мг / г) та ефірної олії (не менше 10,0 мг / г). Розроблено специфікацію на мазь «Фітолунг». За результатами комплексу проведених досліджень розроблено технологічну інструкцію виготовлення мазі «Фітолунг» в умовах аптеки та проєкти технологічного регламенту виробництва мазі і методів контролю якості (МКЯ).

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід «Мазь емульсійна на основі фітокомплексу для терапії хейлітів різної етіології».

За допомогою мікробіологічного скринінгу теоретично та експериментально, обґрунтовано фітокомпозицію зі співвідношенням компонентів: лопуха корені, шавлії лікарської листя, оману високого кореневищ і коренів, хвоща польового стебел, нагідок лікарських квіток, подорожника великого листя, цикорію дикого коренів 4,5 : 1,5 : 1,5 : 1 : 0,5 : 0,5 : 0,5 відповідно, для ополіскувача порожнини рота комплексної дії. Методом бісмацерації досліджено фармакотехнологічні властивості отриманої лікарської рослинної фітокомпозиції. Визначено оптимальні умови екстракції збору водою очищеною за температури 100 °С у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5.

Розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту рідкого з фітокомпозиції – для ополіскувача порожнини рота та розроблено методики визначення основних БАР у його складі: методом тонкошарової хроматографії доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози; доведено кількісний вміст суми речовин флавоноїдної природи (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) – не менше 65,0 мг, суми полісахаридів – не менше 15,0 г та суми ефірних олій – не менше 450,0 мг – у 100 мл екстракту.

На основі теоретичних та експериментальних досліджень обґрунтовано склад оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоспрямованої дії з дезодорувальним ефектом для лікування галітозу (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, цикорію (1 : 5); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, калію сорбат, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована олія, вода очищена).

На основі фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональну технологію лікувально-профілактичного ополіскувача порожнини рота, яка на попередньому етапі передбачає одержання багатокомпонентного екстракту рідкого (1 : 5). Розроблено принципову технологічну схему виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» та визначено критичні параметри цього процесу. Установлено наявність антимікробної активності розробленого засобу відносно дослідних тест-культур мікроорганізмів.

Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини добровольців. Відмічено загальну тенденцію до покращання фізико-хімічних властивостей слини за низкою параметрів: підвищення кристалізованості, збереження первинної структури слини тощо.

Для ідентифікації біологічно активних сполук (БАС) розробленого ополіскувача порожнини рота запропоновано використовувати метод ТШХ, доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та

кофейної кислот, фруктози, глюкози. Розроблено методики визначення кількісного вмісту суми речовин флавоноїдної природи (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) методом абсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 425 нм – не менше 45,0 мг у 100 мл розчину; гравіметричним методом визначено суму полісахаридів – не менше 10,0 г на 100,0 мл розчину та суму ефірних олій – не менше 300,0 мг у 100 мл розчину. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність, запропоновані методики є коректними і можуть бути використані в аналізі досліджуваного препарату.

Розроблено технологічну інструкцію виготовлення ополіскувача порожнини рота в умовах аптеки. Розроблено проекти технологічного регламенту виробництва ополіскувача порожнини рота та МКЯ.

Експериментально доведено стабільність мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» протягом двох років зберігання за температури не вище 25 °С, яку і рекомендовано для їх зберігання.

На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих модельних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 КУО / г, не виявлено *Ps. aeruginosa* та *S. aureus* в 1,0 г.

Мікробіологічними дослідженнями доведено біологічну безпечність розроблених препаратів мазі та ополіскувача порожнини рота шляхом біотестування зразків на клітинах *P. caudatum*, тобто визначено високі значення спостережуваних тест-параметрів, а саме високі рухову активність клітин та швидкість їх розмноження, що свідчить про нетоксичність фітозасобів. Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом доц. О. С. Калюжної.

Лабораторну технологію мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням ЛП.

Розроблено та апробовано в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» технологічні інструкції «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості мазі «Фітолунг»» та «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості ополіскувача порожнини рота «Фітогал»».

Результати роботи упроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

Ключові слова: екстракт густий водний, екстракт рідкий водний, мазь емульсійна, ополіскувач порожнини рота, склад, технологія, стабільність, аптечна практика.

Список публікацій здобувача

1. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 4(44). P. 19-27. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286306 (*Skopus*) (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

2. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого в сучасній медицині та аналіз фармацевтичного ринку препаратів на його основі. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2(58). С. 44-54. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12178> (Особистий внесок: пошук та аналіз отриманих даних, узагальнення даних, написання статті).

3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Загальний огляд екстрактів лікарських та аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31-40. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27064> (Особистий внесок: пошук та аналіз отриманих даних, узагальнення даних, написання статті).

4. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022.

№ 7. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842 (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).

5. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109> (Особистий внесок: узагальнення даних наукових джерел, участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті).

6. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 2. С. 80-88. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

7. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 3. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті).

8. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Розповсюдженість галітозу та можливості фітотерапії у його комплексному лікуванні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали ІХ Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021)*. Х. : НФаУ, 2021. С. 161–164. (Особистий внесок: пошук та аналіз отриманих даних, узагальнення даних, написання статті).

9. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність розробки екстрактів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: матеріали збірки наук. праць*. (м. Харків, 7-8 листоп. 2019). Х. : НФаУ, 2019. Вип. 6. С. 318.

10. Филиппук О. Н., Мацюк О. Д., Вишневская Л. И. Изучение вопросов качества водных вытяжек из лекарственного растительного сырья и возможных методов его улучшения. *Актуальные проблемы современной медицины и*

фармації – 2020: матеріали сборника тезисов докладов LXXIV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, БГМУ. Минск. 2020. С. 1235.

11. Лисак А. О., Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Використання екстрактів з лікарської рослинної сировини у фармації. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 26-27 листоп. 2020). Х.: НФаУ, 2020. С. 168.

12. Matsiuk K. Prospects of use of extracts as a medicine in the pharmacy. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: матеріали Междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов (г. Шимкент, 10-11 дек. 2020). С. 179.

13. Matsiuk K., Vyshnevskaya L., Buhai A. Extracts as a component of medicinal products. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference, December 1–21, 2020, Kutaisi, Georgia. P. 69.

14. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання екстракту лопуха великого у розробці препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 верес. 2021). Х.: НФаУ, 2021. С. 132–133.

15. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Обґрунтування складу екстемпоральної мазі для лікування хейліту. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Рівне, 12-13 жовт. 2021), м. Рівне, 2021. С. 229-230.

16. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Щодо розробки складу багатоаспектної мазі для лікування ангуліту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021). Х.: НФаУ, 2021. С. 77.

17. Мацюк О. Д., Сорока А., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі мазі для лікування ангуліту. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості*

дії: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листоп. 2021). Х.: НФаУ, 2021. С. 397-398.

18. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Отримання екстракту рідкого з лопуха великого коренів сухих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022). Х.: НФаУ, 2022. С. 408-409.

19. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність отримання фітосубстанцій з лопуха великого для розроблення лікарських препаратів на їх основі. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 56-57.

20. Matsiuk K., Vyshnevskia L. Research on the development of emulsion ointment for the treatment of cheilitis. *Proceeding of the International Topkapi Congress*. Turkey: March 15-1, 2023. ISBN: 978-625-367-016-0. P. 280. (Доповідь)

21. Мацюк О. Д., Ковальова Т. М., Вишневська Л. І. Дослідження з ідентифікації біологічно активних речовин у емульсійній мазі для лікування хейліту. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24 бер. 2023). Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 267-268.

22. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання рослинних екстрактів у терапії різних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2023). Х.: НФаУ, 2023. С. 132.

23. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Технологічні прийоми у розробленні ополіскувача порожнини рота. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича*: матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10-11 травн. 2023). Х.: НФаУ, 2023. С. 178.

ANNOTATION

Matsiuk K. D. Research on the development of the composition and technology of medicinal products based extracts in pharmacies. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree in speciality 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» – National Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The thesis is devoted to scientific research on the determination of the conditions and obtaining and standardization of multicomponent extracts in the conditions of a pharmacy, and the pharmaceutical development based on them of an ointment and mouth rinse for use in the pharmacotherapy of cheilitis and halitosis based on a complex of pharmacotechnological, physicochemical, rheological, biopharmaceutical and biological studies.

Literature data on the current morbidity and pharmacotherapy of cheilitis and halitosis are summarized and analyzed. Taking into account the multi-symptom and chronic course, as well as the fact that the therapy of these diseases is quite long, and the existing drugs often cause side effects, we determined, based on biblio-semantic, analytical research methods, that the development of new original means using natural ingredients, which according to efficiency would not be inferior to synthetic ones, but they were safe and suitable for long-term use.

Based on biblio-semantic, analytical and logical research methods, the feasibility of using burdock raw material in the development of original medicinal products was determined, taking into account its powerful, multifaceted pharmacotherapeutic effect (anti-inflammatory, antispasmodic, multivitamin, tonic, antibacterial, immunostimulating, antifungal, and improving metabolic processes in the body).

As a result of the marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine, it was determined that there are three preparations from the roots of burdock root on it - Detoxifyt and Nephrofit in the form of complex collections and Alloton in the form of a solution for external use, as well as 5 dietary supplements, of which

1 means - tablets and 4 – herbal teas and use them internally. Cosmetic products are presented in the form of hair shampoos (6 items), hair masks, conditioners, oil extracts, and face creams (1 item each). The producers of the products are Ukraine (4 means), Poland, Italy and France - 2 means each.

The assortment of medicinal products and dietary supplements (DS) with plant extracts was analyzed. The domestic pharmaceutical market includes 18 extracts, all of which are liquid. Among all extracts registered in Ukraine, the leading place (16 positions) belongs to Ukrainian producers. The nomenclature of imported drugs consists of 1 Vietnamese extract and 1 Swiss extract. There are 19 preparations with extracts, of which the largest market segment is occupied by preparations in the form of tablets and capsules (7 names each), 2 oral solutions, 1 oral drop, 1 each of syrup and powder for oral solution. Most drugs contain extracts produced by Ukrainian manufacturers (about 47 %); Germany, France, and Switzerland manufacturers own 2 preparations each, and Spain, Bulgaria, Slovenia and the Czech Republic – 1 preparation each.

Considering that Ukraine supports the course towards European integration, which indicates the adoption and updating of many documents on the production and quality control of medicinal products of pharmaceutical and industrial production, we analyzed that currently, 25 extracts obtained by extracting biologically active substances (BAS) from medicinal plants raw materials by various extractants, harmonized with the European pharmacopoeia (EP) and included in the State Pharmacopoeia (SPhU) of Ukraine.

Theoretically and experimentally, with the help of microbiological screening, a phytocomposition for the prevention and treatment of cheilitis was substantiated - large burdock root: oak bark: pot marigold flower buds 5: 1: 1.5, respectively. The pharmacotechnological properties of the obtained medicinal phytocomposition were investigated. The optimal conditions for extraction of the collection with water were determined: temperature 95–100 °C; three-stage remaceration method, with a total value (a drug to extract ratio) of DER 1: 10. The technological parameters were

worked out, and the technological scheme of the process of obtaining an intermediate product - the total aqueous thick extract under the conditional name «Phytol» - was developed.

A study of the physicochemical properties of the intermediate product - the total water thick extract, which can testify to its quality, which is included in the product specification: description, identification by the method of thin-layer chromatography (TLC) (polysaccharides (fructose, glucose)), essential oil, substances flavonoid nature (caffeic, chlorogenic acids, rutin), tannins (catechin)), heavy metals, moisture (no more than 25 %), quantitative determination (polysaccharides, flavonoids in terms of hyperoside, tannins in terms of pyrogallol). The specification for the quantified extract - an intermediate product - the total aqueous extract is thick under the conventional name «Phytol» has been drawn up.

Experimental ointment samples were developed, and their organoleptic, physicochemical, structural-mechanical, and microbiological properties were investigated. Studies of the antimicrobial activity of experimental samples have established that the optimal basis of the ointment for cheilitis treatment is an emulsion, which provides better indicators of the release of active pharmaceutical ingredients (API) compared to absorption bases. According to the results of structural and mechanical studies, it was established that the introduction of the API complex reduces the structural viscosity of the ointment base. The ability of the ointment to thin out with an increase in the gradient of the shear rate is shown, which will contribute to the uniform distribution of the API during the technological process and easy application of the ointment to the skin. The study of textural properties of the experimental ointment samples (cohesion, adhesion and elasticity) also confirmed the satisfactory spreadability of the sample. The effectiveness of antimicrobial preservatives was tested, and the minimum effective concentration of sodium benzoate in the amount of 0.1 % was substantiated. According to the results of the research, the composition of the emulsion ointment for the treatment of cheilitis was developed, which includes petroleum jelly 20 %, emulsifiers glycerol monostearate 5.5 %, polysorbate-80

3.5 %, hydroxyethyl cellulose 3 %, API phytocomplex "Phytol" 7.5 %, sodium benzoate in the amount of 0.1 %, essential oils of tea tree 1.0% and cranberry 1.5 %, purified water - up to 100 %.

The technological process for producing emulsion ointment under the conventional name «Phytolung» in the conditions of a pharmacy and industrial production has been developed, and its critical parameters and conditions of implementation, which will guarantee the quality of the preparation, have been determined. A study was conducted on the validation of the technological process in the conditions of the pharmacy of the developed ointment, and documentary confirmation of the effective reproduction of its manufacturing process was obtained.

The qualitative composition of the ointment was investigated by the TLC method, and the presence of rutin, chlorogenic and caffeic acids, fructose, glucose, cineol, terpinen-4-ol, α -terpineol, and catechin was proven. Methods for the quantitative determination of BAS in the composition of «Phytolung» ointment were developed and validated: polysaccharides (at least 10 mg / g), the amount of flavonoids, in terms of hyperoside (at least 0.6 mg / g), the amount of tannins, in terms of pyrogallol (not less than 2.20 mg / g) and essential oil (not less than 10.0 mg / g). The specification for «Phytolung» ointment has been developed. Based on the results of a complex of conducted studies, the technological instructions for the manufacture of «Phytolung» ointment in the conditions of a pharmacy and the draft technological regulations for the production of ointment and quality control methods (QCM) were developed.

Based on the results of the research, an application was submitted for a Ukrainian patent for the invention «Emulsion ointment based on phytocomplex for the treatment of cheilitis of various etiologies».

Theoretically and experimentally, with the help of microbiological screening, the phytocomposition with the ratio of components was substantiated: burdock roots: sage medicinal leaves: elfdock rhizomes and roots: field horsetail stems: pot marygold flowers: plantain large leaves: wild chicorium roots 4.5 : 1.5: 1.5 : 1.0 :

0.5 : 0.5 : 0.5, respectively, for mouth rinse of complex action. The pharmacotechnological properties of the obtained medicinal herbal phytocomposition were studied. The optimal conditions for collection extraction with purified water at a temperature of 100 °C in the raw material ratio: extractant 1: 5 by the bismaceration method were determined.

A technological diagram of the process of obtaining an intermediate product - a total aqueous extract of a liquid phytocomposition for a mouth rinse was developed, and methods for determining the main BAS in its composition were developed: the presence of cineol, terpinen-4-ol, α -terpineol, rutin, chlorogenic and caffeic was proven by the method of thin-layer chromatography acids, fructose, glucose; the quantitative content of the sum of the substances of the flavonoid structure (in terms of hyperoside and isoquercitroside) – not less than 65.0 mg, the sum of polysaccharides – not less than 15.0 g, and the sum of essential oils – not less than 450.0 mg – in 100 ml of extract has been proven.

Based on theoretical and experimental studies, the composition of the original multifaceted oral rinse with a deodorizing effect for use in halitosis was substantiated (liquid extract of burdock, bitter gourd, plantain, horsetail, sage, chicory (1:5); essential oil of thyme and lemon, xylitol, potassium sorbate, polysorbate-20, glycerin, PEG-40 hydrogenated oil, purified water).

Based on physicochemical and pharmacotechnological research, a rational technology of therapeutic and preventive oral rinse was developed, which at the preliminary stage involves the preparation of a multicomponent liquid extract (1 : 5). A basic technological scheme for the production of «Phytogal» oral rinse was developed, and the critical parameters of this process were determined. The presence of antimicrobial activity of the developed agent against experimental test cultures of microorganisms was established.

The crystallographic and thesio-crystallographic characteristics of the saliva of the probands were investigated using the method of saliva diagnostics. A general tendency to improve the physicochemical properties of saliva according to several parameters was noted: increased crystallinity and preservation of the primary structure of saliva.

It is proposed to use the thin-layer chromatography method to identify the biologically active compounds of the developed oral rinse, and the presence of cineol, terpinen-4-ol, α -terpineol, rutin, chlorogenic and caffeic acids, fructose, and glucose has been proven. Methods for the quantitative content of the sum of substances of the flavonoid structure (in terms of hyperoside and isoquercitroside) by the method of absorption spectrophotometry at a wavelength of 425 nm have been developed - not less than 45.0 mg in 100 ml of solution; the amount of polysaccharides - not less than 10.0 g per 100.0 ml of solution and the amount of essential oils - not less than 300.0 mg per 100 ml of solution - by the gravimetric method. It has been proven that the proposed methods are correct according to such validation characteristics as linearity, precision, correctness and robustness and can be used to analyze the studied drug.

A technological instruction for manufacturing oral rinse in a pharmacy has been developed. The drafts of the technological regulations to produce oral rinse and QMC have been developed.

The experimentally proven stability of «Phytolung» ointment and «Phytogal» mouth rinse during two years of storage at a temperature not higher than 25 °C, which is recommended for their storage.

Based on microbiological purity studies of the analyzed model samples of ointment and mouth rinse, it was established that they fully meet the requirements of the SPhU: the total number of aerobic microorganisms (TAMC) is no more than 10^2 CFU / g, the total number of yeast and mould fungi (TYMC) is no more than 10 CFU / g, no *Ps. aeruginosa* and *S. aureus* in 1.0 g was detected, which meets the requirements of the SPhU.

Microbiological studies have proven the biological safety of the developed ointment and oral rinse preparations by biotesting samples on *P. caudatum* cells. High values of the observed test parameters - high motor activity of cells and the speed of their reproduction, which indicates the non-toxicity of phytoremedies.

Microbiological studies were conducted at the Department of Biotechnology of the NUPh under the supervision of Assoc. O. S. Kalyuzhnaya.

Laboratory technology of «Phytolung» ointment and mouth rinse «Phytogal» was tested in pharmacies with extemporaneous production of drugs. Technological instructions «Extemporaneous production and quality control of «Phytolung» ointment» and «Extemporaneous production and quality control of mouth rinse «Phytogal» were developed and tested in the pharmacy No. 6 of «Leda» LLC.

The results of the work have been implemented in the research and educational work of many departments of the pharmaceutical profile of higher education institutions in Ukraine.

Keywords: thick aqueous extract, liquid aqueous extract, emulsion ointment, mouth rinse, composition, technology, stability, pharmacy practice.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ, ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТУ І ГАЛІТОЗУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ.....	33
1.1 Загальні відомості про хейліт і сучасні підходи до його фармакотерапії	33
1.2 Сучасний стан розповсюдженості, лікування галітозу і можливості фітотерапії та обґрунтування вибору лікарської форми у його комплексному лікуванні	37
1.3 Наукове обґрунтування застосування сировини лопуха великого сучасною медициною та актуальність його використання у фітотерапії стоматологічних захворювань.....	45
1.4 Обґрунтування вибору діючих речовин для ополіскувача порожнини рота.....	56
Висновки до розділу 1	62
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	64
2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень.....	64
2.2 Об’єкти дослідження	66
2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, проміжних продуктів (рідкого та густого екстрактів), експериментальних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота	66
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин	69
2.3 Методи дослідження.....	75
Висновки до розділу 2	90

РОЗДІЛ 3 АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНОЮ ФАРМАЦІЄЮ ЕКСТРАКТІВ ЛІКАРСЬКИХ. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКТІВ.....	91
3.1 Загальний огляд, актуальність використання екстрактів лікарських у сучасній фармації	92
3.2 Аналіз асортименту екстрактів на фармацевтичному ринку України.....	97
3.3 Дослідження з обґрунтування складу та розроблення технології екстракту для лікування хейліту	98
3.3.1 Дослідження з обґрунтування складу екстракту для застосування у терапії хейліту	98
3.3.2 Дослідження з отримання водного густого екстракту для застосування у терапії хейліту	103
3.3.3 Аналіз вмісту біологічно активних речовин та розроблення специфікації на проміжний продукт – сумарний густий екстракт.....	113
3.4 Розроблення специфікації на проміжний продукт – сумарний водний густий екстракт	120
Висновки до розділу 3	121
РОЗДІЛ 4 НАУКОВЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТУ.....	124
4.1 Експериментальні дослідження з опрацювання рецептури мазі для застосування у терапії хейліту	124
4.1.1 Експериментальні дослідження з розроблення основи-носія мазі	125
4.1.2 Вивчення антимікробної активності експериментальних зразків мазі.....	128

4.1.3 Дослідження фармакотехнологічних властивостей експериментальних зразків мазі.....	130
4.1.4 Обґрунтування оптимальної концентрації емульгаторів у складі мазі.....	132
4.1.5 Дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків мазі.....	136
4.1.6 Дослідження текстурних властивостей експериментальних зразків мазі.....	137
4.1.7 Дослідження з вивчення ефективності антимікробного консерванта мазі	140
4.1.8 Вивчення реологічних властивостей експериментальних зразків мазі.....	144
4.2 Викладення технологічного процесу виготовлення мазі.....	146
4.2.1 Опис технологічного процесу виготовлення екстемпоральної мазі «Фітолунг», вивчення показників її якості	146
4.2.2 Опис технологічного процесу промислового виробництва мазі «Фітолунг»	150
4.3 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення основних біологічно активних сполук мазі емульсійної	154
4.3.1 Розроблення методик ідентифікації основних біологічно активних речовин мазі емульсійної	154
4.3.2 Розроблення методик кількісного визначення основних біологічно активних речовин мазі емульсійної.....	158
Висновки до розділу 4	171
РОЗДІЛ 5 РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ОПОЛІСКУВАЧА ПОРОЖНИНИ РОТА КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ ГАЛІТОЗУ	173
5.1 Аналіз вітчизняного аптечного асортименту засобів догляду за ротовою порожниною (еліксирів та ополіскувачів)	174

5.2	Комплексні дослідження з розроблення складу ополіскувача порожнини рота.....	176
5.2.1	Дослідження з обґрунтування складу фітоекстракту протизапальної та антимікробної дії	176
5.2.2	Дослідження технологічних властивостей і обґрунтування технології рідкого фітоекстракту.....	180
5.2.3	Ідентифікація біологічно активних речовин розробленого рідкого екстракту	188
5.2.4	Кількісне визначення біологічно активних речовин розробленого рідкого екстракту	192
5.3	Дослідження з вибору допоміжних речовин для ополіскувача порожнини рота.....	196
5.3.1	Дослідження з вибору коригента смаку для ополіскувача порожнини рота	199
5.4	Вивчення умов уведення гідрофобних речовин до ополіскувача порожнини рота	202
5.5	Дослідження з вибору консерванта у складі ополіскувача порожнини рота	206
5.6	Викладення технологічного процесу та визначення критичних точок ополіскувача порожнини рота «Фітогал»	212
5.7	Вивчення ефективності ополіскувача порожнини рота методом салівадіагностики	216
5.8	Розроблення методик контролю якості ополіскувача порожнини рота	219
5.8.1	Ідентифікація активних фармацевтичних інгредієнтів ополіскувача порожнини рота	219
5.8.2	Розроблення методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів ополіскувача порожнини рота	222
	Висновки до розділу 5	233

РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
І ДОСЛІДЖЕНЬ СТАБІЛЬНОСТІ ЕМУЛЬСІЙНОЇ МАЗІ	
«ФІТОЛУНГ» ТА ОПОЛІСКУВАЧА ПОРОЖНИНИ РОТА	
«ФІТОГАЛ»	236
6.1 Визначення показників якості та розроблення проєкту	
методів контролю якості на мазь «Фітолунг» та ополіскувач	
порожнини рота «Фітогал»	236
6.1.1 Мікробіологічні випробування розроблених	
фітопрепаратів.....	236
6.1.2 Дослідження нешкідливості розроблених препаратів	239
6.2 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання	
емульсійної мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини	
рота «Фітогал».....	245
6.2.1 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання	
емульсійної мазі «Фітолунг»	245
6.2.2 Розробка специфікації та дослідження стабільності,	
умов і терміну зберігання ополіскувача порожнини рота	
«Фітогал»	253
Висновки до розділу 6	260
ВИСНОВКИ.....	262
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	266
ДОДАТКИ.....	285

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
БАС – біологічно активні сполуки
В / м – вода в маслі
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс
ГНР – гідрофільний неводний розчинник
ДД – дієтична добавка
ДСТУ – Державний стандарт України
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
К – коефіцієнт поясності
КЗ – крайова зона
ЛЗ – лікарські засоби
ЛП – лікарські препарати
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛСС – леткі сірковмісні сполуки
ЛФ – лікарські форми
МБЧ – мікробіологічна чистота
МКЯ – методи контролю якості
МС – механічна стабільність
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
М / в – масло у воді
ПАР – поверхнево-активні речовини
РСЗ – розчин стандартного зразка
СДФ – ступінь деструкції фасцій
СОП – стандартні робочі процедури

СРМ – стандартні робочі методики

ТІ – тезиграфічний індекс

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

DER – drug to extract ratio

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з найважливіших проблем у лікуванні захворювань є вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування у разі хронічних захворюваннях. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважають, що попри успіхи хімічної промисловості близько 75 % усіх хворих доцільно лікувати препаратами рослинного походження, перевагами яких є доступність, фізіологічність, структурованість, багатоаспектність фармакологічної дії, системність, ефективність та безпечність тривалої терапії.

Захворювання ротової порожнини можуть впливати на всі аспекти життя – особисті стосунки, впевненість у собі, також зумовлювати виникнення психологічних проблем, обмеження спілкування й розвиток депресії. Тактика лікування хейлітів, яка залежить від причин виникнення ураження, окрім етіотропного впливу, імунокорекції та дієтотерапії, полягає у місцевій терапії, яка посідає провідне місце в сучасному лікуванні зазначеної патології. Запальні ураження слизової оболонки рота, запалення червоної облямівки, шкіри губ та язика, поєднали під назвою хейліт. Не зважаючи на їх значну розповсюдженість, хейліти, як патологія порожнини рота, вважаються недостатньо добре вивченими й дотепер, про що свідчать клініко-епідеміологічні дослідження деяких авторів, що встановили частоту їх виникнення в досить широкому інтервалі (від 6,8 до 30 %).

Ще одним із захворювань є галітоз, для виникнення якого існують декілька можливих причин, 80 % з яких пов'язані з порожниною рота. За поширеністю захворювань галітоз посідає третє місце у світі, поступаючись лише карієсу та захворюванням пародонта. На нього страждають від 25 до 50 % населення у всьому світі. Близько 50 % пацієнтів стоматологічних клінік стверджують, що поганий запах з рота істотно шкодить успішній кар'єрі його власника (через що відносять до категорії «соціальної інвалідності», особливо якщо професійна діяльність пов'язана зі спілкуванням).

З-поміж населення Європи поширеність галітозу складає приблизно 50–65 %. За даними Американської асоціації стоматологів, у США на нього страждають 30 % населення, 40 % стоматологів США мають на прийомі щотижня понад шість пацієнтів з галітозом, а на боротьбу з галітозом витрачається майже 10 млрд доларів на рік. Поширеність галітозу з-поміж підлітків Кореї, Бразилії та Швеції становила в середньому 25 %.

Враховуючи мультисимптомність зазначених захворювань, зокрема їх хронічний перебіг, обґрунтованою є актуальність розроблення безпечних оригінальних препаратів комплексної дії на основі багатокомпонентних екстрактів з лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні ученої ради НФаУ (протокол № 9 від 30.10.2019 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – розроблення складу і параметрів екстрагування в умовах аптеки багатокомпонентних рослинних екстрактів і фармацевтична розробка на їх основі ЛП у формі емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота комплексної дії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані літературних джерел щодо сучасного стану розповсюдженості деяких захворювань ротової порожнини (хейліту та галітозу) та актуальності застосування екстрактів у фармації і медицині;
- розробити склад, визначити оптимальні параметри екстрагування ЛРС, розробити технологію і методики контролю якості багатокомпонентних екстрактів (рідкого і густого);

- теоретично і на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень обґрунтувати склад діючих і допоміжних компонентів фітопрепаратів – мазі та ополіскувача порожнини рота;
- розробити й обґрунтувати технологію мазі та ополіскувача порожнини рота в аптечних і промислових умовах; визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу;
- провести фізико-хімічні, біофармацевтичні та біологічні дослідження розроблених препаратів;
- здійснити стандартизацію розробленої мазі та ополіскувача порожнини рота й установити умови зберігання і термін їх придатності;
- розробити проекти технологічних регламентів та МКЯ на розроблені мазь емульсійну й ополіскувач порожнини рота;
- розробити технологічні інструкції на розроблені мазь емульсійну й ополіскувач порожнини рота та апробувати розроблені технології їх отримання в аптечних умовах.

Об'єкти дослідження: склад і технологія багатокомпонентних рослинних екстрактів й фармацевтична розробка на їх основі лікарських препаратів у формі емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота комплексної дії.

Предмет дослідження: теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології, методик контролю якості квантифікованих багатокомпонентних екстрактів і мазі емульсійної та ополіскувача порожнини рота на їх основі; дослідження їх фізико-хімічних, реологічних, текстурних властивостей; обґрунтування терміну придатності; розроблення проектів технологічних регламентів та МКЯ; розроблення технологічних інструкцій на препарати.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичний, аналітичний, логічний, порівняння та системного аналізу, узагальнення даних (використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar), маркетингового аналізу, загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні

і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, кристалографічні властивості експериментальних зразків, ТШХ, спектрофотометрія), структурно-механічні (структурна в'язкість, напруга і швидкість зсуву, тиксотропні властивості), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*), фармакотехнологічні (опис, однорідність, маса вмісту контейнера), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти та ефективності антимікробних консервантів, концентрації АФІ) і математичні (статистичне оброблення результатів) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препаратів на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію отримання багатокомпонентних екстрактів та на їх основі оригінальних препаратів у формі емульсійної мазі й ополіскувача порожнини рота комплексної дії.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень всебічно вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості отриманих екстрактів та розроблених препаратів та запропоновано методики їх стандартизації.

Визначено умови і термін зберігання, температурний режим та стабільність емульсійної мазі й ополіскувача порожнини рота.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід «Мазь емульсійна на основі фітокомплексу для терапії хейлітів різної етіології».

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний склад композиції ЛРС і раціональну технологію екстрактів та оригінальних препаратів у формі емульсійної мазі й ополіскувача порожнини рота комбінованої дії на їх основі. Розроблено специфікацію на препарати.

Розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ на емульсійну мазь та ополіскувач порожнини рота (додатки Б і В).

Розроблено технологічні інструкції на виготовлення емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота в умовах аптеки № 6 ТОВ Леда, м. Харків та а. № 80, м. Слов'янськ (додаток Е).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри промислової фармації Київського національного університету технології та дизайну, аптеки № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (додаток Ж).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачка особисто провела аналіз та узагальнення даних літератури джерел з етіопатогенетичних аспектів захворювань на хейліт та галітоз, сучасних тенденцій їх фармакотерапії, а також маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо присутності препаратів та дієтичних продуктів зазначеного напрямку дії на основі рослинної сировини лопуха великого й екстрактів.

Здобувачкою разом з науковою керівницею визначено мету роботи та обґрунтовано загальний дизайн досліджень. Проведено планування експерименту, виконано усі дослідження з обґрунтування складу і технології багатокомпонентних екстрактів та оригінальних препаратів – мазі й ополіскувача порожнини рота на їх основі.

У комплексних дослідженнях, проведених особисто автором та колективом співавторів публікацій, проведено комплекс фармакотехнологічних, фізичних і фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень у процесі розроблення емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; відпрацьовано та валідовано методики ідентифікації

та кількісного аналізу препаратів, встановлено термін їх придатності; розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ і технологічні інструкції на препарати.

Мікробіологічні дослідження виконано на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калюжної, текстурні дослідження проведено на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Ю. Бернатонієне.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з Л. І. Вишневською, Т. М. Ковальновою, О. С. Калюжною, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіною, А. І. Бугай здобувачкою виконано дизайн та підготовку до проведення експериментальних досліджень, розроблено методики контролю якості екстрактів та лікарських препаратів, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку. Дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких міжнародних науково-практичних конференціях: «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019); LXXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020» (Мінськ, 2020); IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2020); Международная научная конференция молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, Шимкент, 2020 г.); *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference (Кутаїсі, 2020); науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні

напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021); IX Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2022); VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2022); V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2023); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича» (Харків, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці, зокрема: 8 наукових статей (7 – у наукових фахових виданнях, одне з яких внесене до наукометричної бази Scopus), 15 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 304 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 86 таблицями, 59 рисунками. Бібліографія містить 186 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ, ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТУ І ГАЛІТОЗУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ (Огляд літератури)

Однією з найважливіших проблем у терапії захворювань є вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування у разі хронічних захворювань. Саме це є перевагою рослинних препаратів. Рослини є джерелом мікроелементів, вітамінів, амінокислот, білків, поліфенолів, ненасичених жирних кислот тощо. А дефіцит у харчовому раціоні сучасної людини цих речовин може бути однією з причин високої захворюваності на цілу низку хвороб [143]. Розширення та оновлення асортименту ЛП можливе за рахунок упровадження в наукову медицину рослин народної медицини [30].

1.1 Загальні відомості про хейліт і сучасні підходи до його фармакотерапії

Запальні ураження слизової оболонки рота, до яких належать запалення червоної облямівки, слизової оболонки, шкіри губ та язика, поєднали під назвою хейліт (від грецького cheila – губа). Хейліти значно знижують якість усіх сфер життя пацієнта. Умовно ці ураження поділяють на власне хейліти та симптоматичні хейліти, виникнення яких характеризується як симптоматичний прояв інших захворювань шкіри, наприклад, atopічний або контактний дерматит, екзема, алергійна реакція на сонячні промені тощо [60, 64, 104].

Клінічними проявами хейліту є набряк з почервонінням і лущенням тканин шкіри, гострі та хронічні запалення катарального, виразкового, ерозивного характеру, обумовлені типом подразника, інтенсивністю та часом його впливу, імунологічною реактивністю організму [104].

Незважаючи на значну розповсюдженість, хейліти, як патологія порожнини рота, вважаються не досить повно вивченими і сьогодні, про що свідчать клініко-епідеміологічні дослідження деяких авторів, що встановили частоту їх виникнення в досить широкому інтервалі (від 6,8 до 30 %). Найчастіше зустрічаються метеорологічний (44 %) та ексфоліативний хейліти (40 %), рідше хронічні тріщини губ (12 %) та екзематозний хейліт (4 %) [104, 107, 158].

Хейліт вражає слизову оболонку і шкірні покриви куточків рота людини. Його збудниками є стрептококовий або дріжджоподібні грибки роду *Candida* (кандидамікотичний) ангуліт. Вони живуть на шкірному покриві людини, але факторами, що провокують їх активізацію, можуть бути: неналежне очищення посуду та його подальше використання, переохолодження, порушення гігієни ротової порожнини, звичка облизувати губи на вітрі й морозі, вживання немитих овочів та фруктів, звичка видавлювати прищі в зоні рота, користування особистими речами іншої людини (столові прилади, помада тощо). Іноді інфекція може бути і змішаною. У медицині також використовуються назви ангулярний стоматит або ангулярний хейліт. Саме інфекція є причиною, яка провокує пошкодження цілісності шкіри, утворення лусочок, виразок та почервоніння. Це не самостійне захворювання, а лише симптом основного. Найчастіше тріщини в куточках рота з'являються навесні, оскільки у людини в цей період знижується імунітет, зменшується вживання продуктів, багатих на вітаміни і корисні речовини [104].

Кандидамікотичний хейліт характеризується відсутністю скоринки на тріщинці, з'являється тільки так звана щелевидна ерозія. Якщо рот у людини закритий, то тріщинка не помітна, коли людина відкриває рота, то відчуває дискомфорт і біль. Якщо лікування тріщин в куточках рота не проводиться своєчасно, то захворювання набуває хронічного характеру і періодично загострюється.

Стрептококовий хейліт характеризується виникненням пухирця, який зникає порівняно швидко, а на його місці потім розвивається тріщинка з кіркою. Як правило, така кірка періодично здирається. Загальні симптоми зазвичай

однакові: свербіж, почервоніння, покриття кіркою, болісні відчуття під час відкривання рота. Іноді тріщини в куточках рота супроводжують такі захворювання, як цукровий діабет, захворювання печінки, анемію і гіповітаміноз. Також вони можуть з'являтися у разі тривалого підвищення температури тіла і гормональної терапії.

Тактика лікування хейлітів, яка залежить від причин виникнення ураження, окрім етіотропного, імунокорекції та дієтотерапії, полягає у місцевій терапії, якій, за даними низки авторів, відведене провідне місце в сучасному лікуванні зазначеної патології [107, 158]. Медикаментозне лікування захворювання залежить від етіології і в разі типового перебігу показана лише локальна терапія.

Метою місцевої терапії є усунення запалення, місцева зволожувальна, пом'якшувальна, антибактеріальна, антимікотична та репаративна дія, відновлення гідроліпідної мантії шкіри. З-поміж місцевих засобів набули поширення мазі, креми, гелі, основними компонентами яких є кортикостероїди, антибіотики, засоби кератолітичної дії, антигістамінні, стимулятори регенерації тканин [24, 81, 107]. До таких препаратів належать: стоматидин (антисептичний засіб, що застосовується для полоскання рота і для примочок, діє на стрептококи та грибки); метрогільдента (антибактеріальний засіб; є збалансованим комплексом метронідазолу і хлоргексидину біглюконату, завдяки чому повністю перекривається весь антибактеріальний спектр стосовно можливих патогенних мікроорганізмів, що живуть у ротовій порожнині і на шкірі навколо рота); бепантен і Д-пантенол (на стадії загоєння); тетрациклінова мазь; слабкі глюкокортикостероїди з антибіотиками (у разі виражених запальних змін): гіоксизон, тримістин, тридерм; розчини антисептичних барвників: фукорцин, йод, діамантовий зелений (після процедури необхідно зволожити шкіру будь-яким олійним розчином або кремом); клотримазол (протигрибковий крем, на стрептококову інфекцію не діє) [24, 25, 34].

Для лікування стрептококової інфекції місцево призначають мазі з антибіотиком (еритроміцинова); кандидозної – мазі з протигрибковими компонентами (ністатинова або сірчано-саліцилова) [24, 34].

Специфічне лікування супроводжують прийомом мультивітамінних препаратів та імуномодуляторів. Активують імунітет ехінацея, женьшень, шипшина, глід, алое вера. Імуномодулятори слід приймати тривалими курсами 1-2 рази на рік [24, 34].

У разі порушення прикусу і неправильного протезування показана корекція анатомічних структур ротової порожнини.

Хронічний хейліт погано піддається терапії, тому краще лікувати, коли він виник вперше.

Якщо на тлі використання локальної терапії не вдається досягти загоєння заїди, необхідно провести детальну діагностику і загальнозміцнювальне лікування: вітамінні препарати (аскорбінова кислота у високих дозах, аевіт, токоферол ацетат, полівітамінні комплекси – дуовіт, вітрум, мульти-табс); протигрибкові препарати і антибіотики за показанням (флуконазол, аміксил); імуномодулятори та загальнозміцнювальні засоби; лікування основного захворювання, що стало причиною утворення заїди. Обов'язковим доповненням до лікування заїди є санація порожнини рота, оскільки ураження шкіри може бути пов'язане з активністю патогенних мікроорганізмів, що викликають і стоматологічні проблеми.

Терапія хейліту існуючими топічними засобами є досить тривалою і часто малоефективною, що робить актуальним розроблення нових засобів лікування цієї патології із застосуванням природних ЛЗ, які за ефективністю не поступаються синтетичним, придатні до тривалого застосування, мають значно меншу кількість побічних ефектів.

Отже, враховуючи мультисимптомність зазначеного захворювання, можливість його хронічного перебігу, перспективним є розроблення оригінальних препаратів багатоаспектної дії, особливо на основі природних інгредієнтів.

1.2 Сучасний стан розповсюдженості, лікування галітозу і можливості фітотерапії та обґрунтування вибору лікарської форми у його комплексному лікуванні

Індивідуальна гігієна порожнини рота є важливим елементом загальної гігієни людини, оскільки недостатня гігієна може призвести до розвитку таких стоматологічних захворювань, як гінгівіт, карієс, пародонтит, а також неприємного запаху з рота (галітозу). Деякі дослідження показують, що на галітоз може страждати від 25 до 50 % населення земної кулі. Галітоз може бути тимчасовим або хронічним станом, і його виникнення залежить від багатьох факторів, наприклад, стан здоров'я, дієта, спосіб життя, гігієна порожнини рота тощо [58, 127, 129].

Для характеристики клінічного стану ротової порожнини все частіше лікарі та дослідники використовують термін «галітоз» (halitosis), що означає неприємний запах з рота (синоніми галітоза – озостомія, стоматодисодія, foeter oris або foeter ex ore). За поширеністю галітоз посідає третє місце у світі, поступаючись лише карієсу та захворюванням пародонта [58, 178]. Він не є самостійним захворюванням, а лише симптомом, що вказує на інші патології. Для виникнення галітозу існує декілька можливих причин, 80 % з яких пов'язані з порожниною рота. Однак причиною можуть бути різні хворобливі стани, що викликають розмноження анаеробної мікрофлори. Продуктом їх життєдіяльності є сірчисті леткі сполуки, які мають характерний неприємний запах (сірководень, метил меркаптан), індол та скатол, путресцин і кадаверин (трупний запах) й органічні кислоти [7, 19, 163, 164].

Галітоз, за висловом J. Tonzetich et al., можна віднести до категорії «соціальної інвалідності», оскільки для певної групи населення він нерідко є причиною обмеження спілкування людей, які страждають на цю недугу. Галітоз розглядається як щоденний хронічний стан, який не усувається за допомогою зубної пасти та щітки [7, 75, 100, 177, 185].

З-поміж населення Європи поширеність галітозу складає приблизно 50–65 %. За даними Американської асоціації стоматологів, у США на це

захворювання страждають 30 % населення, 40 % стоматологів США мають на прийомі щотижня понад шість пацієнтів з галітозом, а на боротьбу з галітозом витрачається майже 10 млрд доларів на рік [62]. Дослідження, проведені в Кореї, Бразилії та Швеції свідчать, що поширеність галітозу з-поміж підлітків становить у середньому 25 % [7, 102, 115, 184].

Під час обстеження 1551 жителів Кувейту (J. M. Al-Ansari et al.) було виявлено, що 23,3 % з-поміж опитаних страждали на галітоз. Бельгійські вчені В. Debaty і Е. Rompen [94], вивчаючи проблеми галітозу встановили, що неприємний запах з рота хвилює 60 % населення, 90 % з них вказували, що основна його причина – запалення тканин пародонту. Багато авторів підтвердили взаємозв'язок поширеності галітозу з-поміж пацієнтів із захворюваннями пародонта і провели паралель з віком, соціальним класом, статтю і показниками гігієни порожнини рота [108]. Спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості людей, що страждають на це захворювання, причому з віком поширеність галітозу зростає, що робить цю проблему ще актуальнішою та ще більше переводить у медико-соціальну площину [7, 119].

Галітоз класифікують як загальний (екстраоральний) та місцевий (оральний). Загальний галітоз пов'язаний з дисфункцією внутрішніх органів, місцевий – зі станом ротової порожнини (за результатами досліджень М. Rosenberg, він становить близько 90 % випадків) [26, 128, 152, 159, 182, 183].

Загальний галітоз може бути пов'язаний з екстраоральними причинами: захворювання дихальних шляхів; інфекційний та неінфекційний тонзиліт і синусит (бактерії, які беруть участь у їх розвитку утворюють з наших же білків та амінокислот леткі сірковмісні сполуки неприємного запаху; терапія може варіювати від використання антисептиків до лікування антибіотиками і проведення операції); захворювання травного тракту; дисбактеріоз кишечника; хвороби печінки, жовчного міхура, нирок; деякі види раку і інфекцій; захворювання крові; ендокринні патології (цукровий діабет, є найбільш розповсюдженою в медицині причиною галітозу, оскільки супроводжується коливаннями рівня цукру в крові; тиреотоксикоз) [26, 102, 128, 184].

Ціла низка хвороб викликає зміну складу та в'язкості слини, об'єму її вироблення. Недостатнє зволоження слизових оболонок спричиняє зниження захисних функцій. Окремою категорією причин є прийом медикаментів, які викликають зміни складу слини або супроводжуються такою побічною дією, як сухість у роті (ксеростомія). Поширені ліки з таким ефектом – антибіотики, протівірусні препарати, засоби для лікування хімічних залежностей, препарати для нормалізації серцевого ритму та артеріального тиску. У зв'язку з цим сухість у роті і пов'язаний зі зміною складу слини галітоз часто зустрічаються у старших вікових груп – людей похилого віку, які постійно вживають багато препаратів [46, 75, 95]. Ксеростомія може бути і не лише через дихання ротом, а й через недостатнє утворення слини. Навіть коли ми нічого не їмо, зуби мають бути зволожені слиною: з неї в них надходить фтор, потрібний для зміцнення емалі, слина пригнічує ріст грам-негативних бактерій, що зумовлюють неприємний запах, і перешкоджає наростанню зубного каменя. Жування гумки без цукру допомагає збільшити утворення слини. Недостатнє утворення слини може бути наслідком куріння, а також прийому ліків: деяких антидепресантів, діуретиків, протигістамінних препаратів. Ксеростомія буває також у людей старшого віку, хворих на цукровий діабет, нефрит та порушення роботи щитоподібної залози, а також у стані стресу.

До основних причин, що як правило, викликані грамнегативними бактеріями, присутніми в порожнині рота (найчастіше це пародонтопатогени червоного та помаранчевого комплексу) (Danser, Gomez, & Van der Weijden, 2003), які виробляють леткі сірковмісні сполуки (ЛСС)) виникнення місцевого (інтраорального) галітозу відносять: порушення правил гігієни порожнини рота, скупчення бактеріального нальоту та формування твердих зубних відкладень; карієс одиничний та множинний – поверхневий, середній, глибокий; стоматит, пародонтит та пародонтоз; пульпіт, глосит, хейліт, гінгівіт; альвеоліт, периімплантит, перикоронарит та ін. [16, 152].

Гнійний запах може спостерігатися у разі пародонтозу та фарингіту, запах ацетону – у разі цукрового діабету, зневодненні, запах аміаку – при дисфункції печінки та дифузному токсичному зобі, кислий запах – при грибкових

ураженнях слизових ротоглотки. Крім того, припустити причину появи цієї ознаки можна за симптомами, що супроводжують галітоз: кровоточивість ясен – при пародонтиті, пародонтозі, афтозному стоматиті та ін.; хвороби ясен. Зубний камінь, якщо дати йому утворитися і не видалити під час професійного чищення зубів, може пошкоджувати ясна, утворювати так звані кишені між зубом та ясною. Рухливість зубів, виникнення зубоясенних кишень – у разі пародонтозу; білий або жовтуватий наліт на слизовій порожнині рота – у разі кандидозу, стоматиту; потемніння ділянок емалі в ділянці лінії ясен – при твердих зубних відкладеннях; збільшення об'єму ясенних сосочків між зубами, пухкість ясен – при гінгівіті; біль та набряк слизової оболонки язика – у разі глоситу [66, 152, 185].

Наслідками захворювання є не лише неприємний запах, а й руйнація емалі зубів, утворення зубного нальоту, який, якщо його не видаляти, стає зубним каменем. В основному процеси гниття відбуваються в зубному нальоті і на поверхні язика, тому неприємний запах з рота найбільше пов'язаний з наявністю патологічних пародонтальних кишень, каріозних порожнин і нальотом на його задній третині [145, 159]. Щоб цього уникнути, зуби треба чистити принаймні двічі на день пастою, що містить фтор, користуватися зубною ниткою і проходити профілактичні огляди у стоматолога. Ретельно доглядатися для профілактики скупчення хвороботворної мікрофлори мають також брекети, тріщини в пломбах або ортопедичні конструкції [75, 80, 184].

Є свідчення про вплив бактерії *Helicobacter pylori* на виникнення неприємного запаху з рота та покращенням стану після її ерадикації. Значна поширеність захворювань ротової порожнини і водночас зростаючі вимоги пацієнтів до свого стоматологічного статусу зумовлюють актуальність профілактичних заходів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення [32, 153]. На сьогодні галітоз розглядається, з одного боку, як прояв патології внутрішніх органів, а з іншого – як низький рівень гігієни порожнини рота [165]. До появи неприємного запаху з рота можуть призводити як загальні, так і місцеві фактори: захворювання шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів та

верхніх дихальних шляхів (хронічний риніт, тонзиліт, поліпи носа); хронічні неспецифічні захворювання легень; цукровий діабет (запах ацетону при діабетичній комі); ниркова недостатність; онкологічні захворювання; стрес та нервова напруга; голодування; прийом медикаментозних препаратів (гіпотензивні засоби, антидепресанти, антигістамінні, протизапальні та інші ЛП, що сприяють розвитку сухості в порожнині рота) [22, 95, 154, 155, 162].

P. Sorapornamorn et al. фактором, який посилює прояв галітозу, вважають пониження секреції слини [156]. Розвиток галітозу пов'язаний з виникненням патології в ротовій порожнині і є результатом розкладання залишків білків анаеробними бактеріями [96, 97], що призводить до формування летких сірчистих сполук. Такими сполуками, на думку дослідників [98, 102], зазвичай виступають метилмеркаптан і гідрид сульфід. Головну роль у виникненні запаху з рота відіграє слина, в якій містяться клітини злушеного епітелію, що є основним субстратом, що містить дисульфід. Розрізняють галітоз позаоральний та внутрішньоротовий [100, 146, 174]. Останній зумовлений леткими речовинами, які продукують переважно анаеробні бактерії ротової порожнини. З-поміж цих сполук метилмеркаптан, сірководень, диметилсульфід, диметилдисульфід, диметилтрисульфід, піридин, індол, скатол, триметиламін, ацетон тощо. Наукове обґрунтування виникнення запаху з рота та характеристики повітря, яке видихається, наведено в роботах J. Tonzetich et al. (2010, 2012), за якими встановлена наявність деяких амінів та індолів, що посилюють запах слини [177, 178]. Грампозитивні *Streptococcus milleri* і анаеробні грамнегативні бактерії, такі як *Porphyromonas intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, продукують індол і скатол. Грамнегативні бактерії *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Prevotella intermedia* продукують сульфурвмісні леткі сполуки, використовуючи їх як субстрат із харчових продуктів [7, 100, 146, 174].

За даними M. Rosenberg [160], галітоз інтраоральної етіології становить 85-90 %. Екстраоральний галітоз становить 10-15 %, зокрема пов'язаний із захворюваннями придаткових пазух носа – 5-10 %, з тонзилітом – 3,0 %, з

неприємний запах із рота різної етіології – 1,0 %. Передують появі запаху з рота протеоліз та зменшення кількості зв'язків дисульфідів. Визначено, що інтенсивність запаху гнійних компонентів слини і зубного нальоту пропорційна концентрації газоподібної речовини, що складається із сірководню, метилмеркаптану, диметилсульфідів і диметилдисульфідів [122, 134]. На думку J. Greenman та ін. [125], майже 80-90 % випадків виникнення галітозу обумовлено місцевими причинами. Учені стверджують, що розвиток галітозу пов'язаний з активністю грамнегативної анаеробної мікрофлори, яка є в місцях, недоступних кисню: глибоко всередині складок слизової оболонки ротової порожнини, в зрілому зубному нальоті, в мікротріщинах емалі і каналцях дентину, ясенному жолобку. Рівень галітозу протягом дня багато в чому визначається кількістю слини, що виділяється, чим нижче її секреція (під час сну, за неправильного водного обміну, після голодування тощо), тим більше виражений запах з рота [130, 132, 133, 135].

Використання еліксирів, ополіскувачів, зубних паст тощо з протизапальними, протимікробними й дезодорувальними властивостями поліпшує стан ротової порожнини та є важливою складовою заходів профілактики і лікування низки стоматологічних захворювань (карієс, гінгівіт, пародонтоз, зубний біль, виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота, галітоз тощо) [32, 35, 90, 153, 174]. Ополіскувачі порожнини рота здатні усувати запальні процеси на слизовій ротової порожнини та яснах, забезпечувати ефективно очищення ясенних кишень та доставку АФІ у важкодоступні місця ротової порожнини, мають просту технологію, зручні у використанні.

На сьогодні асортимент еліксирів та ополіскувачів є досить широким, однак вони в основному як АФІ містять синтетичні сполуки (амінофторид, хлоргексидину біглюконат, цетилперидинію хлорид, ксиліт, натрію фторид, калію нітрат, цинку лактат, кислоту бурштинову тощо). Такі засоби не підходять пацієнтам, які мають підвищену чутливість на конкретні складові, а також тим, хто надає перевагу природним сполукам як ЛП [24].

Групою науковців (Veloso D. J. et al., 2019) [152] проводились дослідження, у яких вивчали *in vitro* активність екстрактів, отриманих із низки ЛРС: *Rosmarinus officinalis* L., *Punica granatum* L., *Caesalpinia ferrea* Mart., *Cinnamomum cassia* B., *Mallow sylvestris* L., *Mentha suaveolens* (Als.) Spreng., *Syzygium aromaticum* L. та *Tamarindus indica* L. проти основних продуцентів ЛСС пародонтопатогенних мікроорганізмів *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Parvimonas micra*. За результатами досліджень, лише екстракт *Punica granatum* L. пригнічував ріст всіх оцінюваних мікроорганізмів [152].

За результатами етноботанічних досліджень марокканських учених (Zougagh S. et al., 2019), народна медицина для лікування галітозу використовує 14 видів рослин, з-поміж яких найчастіше застосовують *Syzygium aromaticum* L., *Mentha pulegium* L., *Thymus vulgaris* L. та *Juglans regia* L. [142].

Бразильські вчені (Farina V. H. et al., 2012) на 30 добровольцях вивчали активність *Curcuma zedoaria* та *Camellia sinensis* по відношенню до ЛСС, порівнюючи дію їх водних розчинів 0,12 % розчином хлоргексидину біглюконату та плацебо (вода). За результатами досліджень, хлоргексидин біглюконат негайно знижував продукцію ЛСС, і цей ефект тривав до 3 год, але тестовані рослини хоча проявляли миттєву інгібувальну дію, проте не мали пролонгованого ефекту на ЛСС. Тобто, *Curcuma zedoaria* і *Camellia sinensis*, приготовані у вигляді настоїв, в якості рідини для полоскання рота можна використовувати для отримання швидкого, але короткочасного ефекту. Такий варіант підходить пацієнтам, які мають підвищену чутливість на хлоргексидин біглюконат, а також тим, хто надає перевагу ЛП природного походження [114].

Дослідження, проведені науковцями Sterer Nir et al. (2008), довели, що застосування мукозoadгезивної піднебінної таблетки з фітокомпозицією (*Salvia officinalis*, *Echinacea purpurea*, *Lavandula angustifolia* та мастична камідь) пацієнтами із галітозом, призвело до значного зниження як показників неприємного запаху з рота, так і рівня ЛСС порівняно з таблетками з цинком і хлоргексидином. Фітокомпозиція виявила антимікробну ефективність проти

всіх трьох досліджуваних бактеріальних агентів – *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans* та *Candida albicans* [165].

Єдиного протоколу діагностики галітозу наразі не існує. Медикаментозне лікування місцевого галітозу залежить від причин його виникнення: якщо джерелом неприємного запаху були осередки інфекції чи каріозні порожнини, то галітоз зникає самостійно після санації ротової порожнини; використання антисептиків, які сприяють пригніченню патогенної мікрофлори, беруть участь у профілактиці рецидивів запальних захворювань; якщо причиною галітозу стали інфекційні захворювання ясен та слизових оболонок, застосовують місцеві препарати: мазі, гелі для нанесення чи аплікацій. Залежно від природи інфекції призначаються препарати з антибактеріальною, протівірусною чи протигрибковою дією; можливе застосування також комбінованих засобів, які можуть містити інгредієнти для усунення сверблячки, печіння, болю та усунення галітозу. За вираженого запалення можлива системна антибактеріальна терапія: антибіотики, фунгіцидні препарати, протівірусні та імуномодулювальні засоби.

Лікування галітозу проводиться за двома напрямками: застосування антибактеріальної терапії та освіжувачів і гігієнічних засобів [118]. Антибактеріальна терапія базується на використанні антисептичних полоскань і антибактеріальних лікарських препаратів (мазі, гелі, плівки, пластини). Найбільш ефективними є препарати триклозану, 3 % перекису водню, цетилпіридину хлориду, фториду аміну, фториду олова, бікарбонату натрію, ефірних олій і солей цинку [18]. У стоматологічному товаристві хлоргексидин називають антимікробним агентом «золотого стандарту» для захисту від карієсу. Дозування хлоргексидину вище 0,12 % має бактерицидну дію. Він зменшує кількість бактерій й попереджає утворення зубного нальоту.

Лікування місцевих стоматологічних причин полягає: у мотивації і навчанні пацієнта правильній гігієні порожнини рота, техніці очищення лінгвального нальоту; у санації порожнини рота; пародонтологічному лікуванні; у корекції харчового раціону (виключення екстрактованих продуктів); у відмові від

куріння, зменшенні вживання алкоголю; у стимуляції слиновиділення або застосуванні замінників слини; у системній антибактеріальній терапії; у місцевому антибактеріальному лікуванні [19, 118]. Для підтримки свіжості дихання і з профілактичною метою рекомендується використовувати: освіжувачі порожнини рота на водній основі; зубні пасти на основі пероксиду карбаміду, що мають здатність виділяти атомарний кисень, який згубно діє на анаеробну мікрофлору; дезодоратори, спреї і жувальні гумки з ефірними оліями [18].

Народна медицина для терапії галітозу рекомендує полоскання ротової порожнини настоями трав, зокрема, із антисептичною дією. Народні засоби, що пройшли випробування часом, це ромашки лікарської квіти, дуба кора, шавлії лікарської листя, нагідок лікарських квіти, евкаліпта прутолистого листя, м'яти перцевої трава, імбиру корінь та ін. Розчин для полоскання має бути теплим. У деяких культурах для свіжості дихання здавна використовують фенхель, який посилює слиновиділення і має антибактеріальну дію [2].

Захворювання ротової порожнини можуть впливати на всі аспекти життя (особисті стосунки, упевненість у собі), зумовлювати виникнення психологічних проблем, обмеження спілкування й розвиток депресії [113, 175]. Тому актуальним є розроблення оригінальних вітчизняних ЛП для їх терапії.

1.3 Наукове обґрунтування застосування сировини лопуха великого сучасною медициною та актуальність його використання у фітотерапії стоматологічних захворювань

Однією з найважливіших проблем у лікуванні захворювань є вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування у разі хронічних захворювань. Саме це є перевагою рослинних препаратів. Рослини є джерелом мікроелементів, вітамінів, амінокислот, білків, поліфенолів, ненасичених жирних кислот та ін. А дефіцит у харчовому раціоні сучасної людини цих речовин може бути однією з причин високої захворюваності на цілу низку хвороб [143].

Розширення та оновлення асортименту лікарських препаратів можливе за рахунок упровадження в наукову медицину рослин народної медицини [30].

З погляду скорочення запасів і знищення цінних видів рослинної сировини, звертають на себе увагу бур'яни, які ростуть повсюдно, до яких і належить лопух великий [30, 77]. Лопух (*Arctium* L.) (давньорус. лоп – листя; нар. назви: реп'ях, реп'яшник, липух та дідовник) – дворічна трав'яниста рослина родини айстрових (*Asteraceae*). Флора земної кулі містить 11 видів лопуха, ареалом їх поширення є Україна, Франція, Бельгія, США, Китай, Японія, країни Азії. Найпоширеніший вид в Україні – лопух великий або справжній *Arctium lappa* L., або *Arctium chaorum* Klok., рідше – лопух павутинистий *Arctium tomentosum* Mill. або *Arctium leptophyllum* Klok., лопух малий *Arctium minus* (Hill.) Bernh., лопух дібровний *Arctium nemorosum* Lej., або *Arctium glabrescens* Klok. Лопух росте як бур'ян на узліссях, смітниках, біля доріг, річок. Цвіте в липні–серпні. Плоди дозрівають у серпні–жовтні [15, 77].

Листя лопуха великого містять флавоноїди, антоціани, органічні кислоти, ефірну олію, дубильні речовини, слизи, пальмітинову і стеаринову кислоти, аскорбінову кислоту (до 350 мг%); насіння – глікозид арктіїн, сесквітерпенові лактони, жирну олію тощо [15, 52, 78].

За даними літератури, корені та листя лопуха великого виявляють сечо- та жовчогінну, кровоочищувальну, жаро- та цукрознижувальну, ранозагоювальну та протипухлинну дію, а також антимікробну, репаративну, десенсибілізувальну, загальнозміцнювальну, полівітамінну, протизапальну, спазмолітичну, в'яжучу та обволікальну дію [77, 78, 131]. Зовнішньо витяжки коренів та листя рекомендовані для лікування різних захворювань шкіри: екзем, дерматитів різного походження, висипів, фурункульозу, нарывів, опіків та бешихових запалень, як антимікробний, протизапальний та ранозагоювальний засіб [15, 78, 126, 131].

Ученими (Караковською Н. Є., Щокіною К. Г., Дроговоз С. М., 2012) доведено, що густі екстракти листя і кореня лопуха великого виявляють помірну антиандрогенну активність на рівні референс-препарату Простаполу. Важливо, що антиандрогенна активність виявляється лише в умовах ДГПЗ (що

супроводжується підвищенням концентрації тестостерону в організмі тварин) і відсутня за фізіологічного рівня андрогенів [33]. Екстракт кореня лопуха великого діяв на рівні референс-препарату, а екстракт листя – перевищував вплив карсилу на більшість показників оцінки гепатозахисної дії препаратів (масовий коефіцієнт печінки, рівень загального білка у сироватці крові) [65]. Науковцями (Щокіна К. Г., Г. В. Белік, Т. О. Куценко, Д. В. Семенів, 2017) доведено, що густі екстракти коренів та листя лопуха на моделі сульпіридиндукованої ДГПЗ у щурів зменшують розвиток запальних процесів, стримують процеси перекисного окиснення ліпідів, нормалізують антиоксидантно / прооксидантний баланс в організмі тварин. Під дією екстрактів зростає рівень андрогенної насиченості організму і співвідношення тестостерон / естрадіол, що свідчить про позитивний вплив препаратів на сперматогенез. Густі екстракти лопуха знижують рівень естрадіолу і дигідростерону в сироватці крові експериментальних тварин, що перешкоджає розвитку проліферативних процесів у простаті, чим стримує захворювання. За вираженістю простатопротекторної дії густі екстракти коренів та листя лопуха великого не поступаються референс-препарату Простаплант форте [65, 69, 89]. Вивчено елементний склад настоянок кореня та листя лопуха великого, у яких було ідентифіковано та визначено кількісний вміст 15 елементів, з яких найвищий вміст притаманний калію – 435,64 мг / 100 мл (настоянка кореня) та 544,80 мг / 100 мл (настоянка листя), при цьому вміст важких металів не перевищує гранично допустимі концентрації [68, 69]. Дослідження антимікробної активності настоек кореня та листя лопуха великого показали, що вона вища у настойки листя, ніж кореня. Найбільший діаметр зони затримки росту мікроорганізмів під дією настоек листя спостерігався по відношенню до мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Basillus subtilis*, а настоянки кореня – щодо грибів *Candida albicans* та *Penicillium* [68, 69].

Arctium lappa є добре відомою традиційною лікарською рослиною в Китаї та Європі, яка протягом тисячоліть використовувалася для лікування

артриту, облісіння або раку. Рослина виробляє лігнани як вторинні метаболіти, що мають широкий спектр біоактивності. Проте їх потенціал проти старіння не вивчений. У своєму дослідженні науковці виділили шість лігнанів з насіння *Arctium lappa* (арктигенін, матаїрезинол, арктиїн, (ізо)лаппаол А, лаппаол С та лаппаол F) і вивчали їх антиоксидантні та антизістарювальні властивості з використанням *Caenorhabditis elegans*, як відповідної специфічної моделі на тваринах. Результати досліджень довели доцільність використання лігнанів як АФІ при розробці засобів проти старіння [168].

Arctium lappa традиційно використовується як протитуберкульозний засіб. У дослідженнях було проведено скринінг екстракту *Arctium lappa* на активність проти мікобактерій туберкульозу і виділення та ідентифікування сполук, відповідальних за протитуберкульозний ефект. Активність екстрактів та ізованих сполук визначали проти *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, використовуючи тест високої продуктивності інгібування росту плямистих культур (HT-SPOTi). Екстракт n-гексан, етилацетатний екстракт та дихлорметанова фаза, отримані з метанольного екстракту *Arctium lappa*, виявляли протитуберкульозну активність (MIC 62,5 мкг / мл). Подальше хімічне дослідження *Arctium lappa* призвело до виділення n-нонакозану, тараксастеролу ацетату, тараксастеролу, суміші (1 : 1) β -ситостеролу / стигмастеролу, ізоліоліду, мелітензину, транс-кавова кислота, кемпферол, кверцетин, кемпферол-3-О-глюкозид. З-поміж виділених сполук найвища активність спостерігалася для n-кумарової кислоти як окремо, так і в суміші з 4-гідроксибензойною кислотою. Наведені результати вперше дають деякі наукові докази, що певною мірою підтверджують етномедичне використання *Arctium lappa* як традиційного протитуберкульозного засобу [92].

Низка авторів (Koriem, Khaled M. M. et al., 2016) оцінювали терапевтичний ефект екстракту насіння *Arctium lappa* при порушенні функції нирок *S. haematobium*. Мишей-самців альбіносів підшкірно інфікували *S. haematobium cercariae* та щодня обробляли перорально дозою екстракту насіння *A. lappa* (300 мг / кг / мас) протягом 15 днів. Отримані результати показали, що

екстракт насіння *A. lappa* має терапевтичний ефект при порушеннях роботи нирок, спричинених *S. haematobium* [173].

Запас сировини великий, тому заготівля коренів й трави не загрожує зменшенню природних запасів [77].

Монографії на корінь лопуха великого внесено до фармакопей низки країн Європи і США та до Німецької гомеопатичної фармакопеї [116, 161]. У Японській фармакопеї офіційною сировиною лопуха великого є плоди [172].

Свіжі корені лопуха є сировиною для гомеопатичної матричної настойки, з якої у гомеопатичній практиці виготовляються гранули *Arctium lappa* у розведенні С 30 [161].

В Україні корені лопуха великого є офіційною сировиною та внесені до ДФУ 2-е вид., доп. 1 [15, 23]. Трава та насіння лопуха великого – неофіційна сировина.

Лопух великий належить до рослин, які широко застосовуються офіційною та народною медициною. У табл. 1.1 наведено результати вивчення українського фармацевтичного ринку ЛЗ та дієтичних добавок (ДД), до складу яких входять корені лопуха великого [24, 34].

Як видно з даних табл. 1.1, препаратів із коренів лопуха великого на фармацевтичному ринку України є два (Детоксифіт, Нейрофіт) у формі складних зборів, один (Аллотон) у формі розчину та 5 ДД, з яких один засіб – таблетки і чотири – фітосаї, застосовують їх усередину. ДД за АТС-класифікацією належать до таких груп: 16. Дієтичні добавки комплексної дії. 2.6. Дієтичні добавки загальнозміцнювальної дії. 8.2. Дієтичні добавки для підтримання функції печінки, жовчовивідних шляхів і жовчного міхура. 8.6. Дієтичні добавки, що знижують ризик розвитку запальних і виразкових процесів ШКТ. Усі препарати виготовляються українськими виробниками.

**Фітопрепарати та дієтичні добавки лопуха великого
на українському фармацевтичному ринку**

Лікарський засіб і код АТС, виробник	Лікарська форма	Склад	Фармакотерапевтичний ефект
1	2	3	4
Детоксифіт А16А Х19**. ТОВ «НВФК «ЕЙМ», Україна	ЛЗ. Збір фільтр-пакет 1,5 г, № 20, збір пакет 100 г, вкладений в пачку, № 1	Трава череди, буркуну, звіробою, деревію, барвінку, чистотіл, айру корені, каштана кінського насіння, кукурудзи стовпчики з приймочками, кульбаби лікарської корені, лопуха корені, мучниці листя, ромашки квітки, солодки корені, сосни бруньки, хвоща трава, хмелю шишки, валеріани корені, кропиви собачої трава, м'яти перцевої листя, шипшини плоди	Жовчогінний, спазмолітичний, протизапальний, капіляропротективний, протинабряковий, гіпоазотемічний, легкий салуретичний та діуретичний. Сприяє виведенню сольових відкладень із суглобів і хребта. Знижує вміст холестерину і тригліцеридів у плазмі крові при гіперліпідемії, уповільнює розвиток атеросклерозу, сприяє регресу наявних атеросклеротичних бляшок. Поліпшує антитоксичну функцію печінки
Нефрофіт ТОВ «НВФК «ЕЙМ», Україна	ЛЗ. Збір фільтр-пакет 1,5 г, № 20; збір пакет 50 та 100 г, вкладений в пачку, № 1; таблетки 0,85 г, № 60	Квітки бузини чорної, листя подорожнику великого, трава споришу звичайного, трава хвощу польового, трава грициків, кукурудзи стовпчиків з приймочками, корені кульбаби, корені лопуха, листя мучниці, листя м'яти перцевої, квітки ромашки, трава череди	Спазмолітичний, протизапальний, антибактеріальний, сечогінний та легкий салуретичний, підвищує азотовидільну функцію нирок, тобто деякою мірою сприяє виведенню солей. Позитивно впливає на сечовиноутворювальну функцію печінки і очищувальну функцію нирок
Аллотон ВАТ «Лубнифарм», Україна	ЛЗ. Розчин для зовнішнього застосування	1 : 5 суміші ЛРС лопуха справжнього коренів, софори японської плодів, лепехи кореневища, кропиви листя, хмелю шишок; етанол 40 %	Загальнозміцнювальний, дермотонізувальний, капіляррозміцнювальний, антисептичний, фунгістатичний
Лопух – життєва сила Фірма «ДанікаФарм», Україна	ДД. Таблетки 0,4 г банка, № 90	Корінь лопуха, допоміжні речовини: молочний цукор, крохмаль картопляний	Імуностимулювальний, виражений антиоксидантний, протівірусний та протизапальний

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Лопух ЗАТ «Ліктрави», Україна	ДД. Збір, фіто- чай	Корінь лопуха, 50 г	Антиоксидантний, проти- русний та протизапальний
Лопух великий корінь 50 г Фірма «Екватор Україна»	ДД. Фіточай	Корінь лопуха, 50 г	Протизапальний, жовчогін- ний, ранозагоювальний, сеч- огінний, потогінний, про- тидіабетичний, антиоксида- нтний і загальнозміцнюва- льний
Лопуха корінь пачка 50 г ТОВ «Ключі здоров'я», Україна	ДД. Фіточай	Корінь лопуха, 50 г	Сечогінний, жовчогінний, протизапальний, потогін- ний і антимікробний. Сти- мулює мінеральний обмін, сприяє відкладенню в печі- нці глікогену, покращує ін- сулінотвірну функцію під- шлункової залози
Лопух 50 г ФБТ Фітобіотех- нології НВО ТОВ Україна	ДД. Трав'яний чай	Корінь лопуха, 50 г	Сечогінний, жовчогінний, протизапальний, потогін- ний і антимікробний. Сти- мулює мінеральний обмін

У табл. 1.2 наведено результати вивчення українського фармацевтичного ринку косметичних засобів, до складу яких входить екстракт коренів лопуха великого [24, 34].

Як видно з результатів дослідження (табл. 1.2), косметичні засоби представлені у вигляді шампунів для волосся (6 позицій), маски для волосся, кондиціонеру, олійного екстракту, крему для обличчя (по 1 пропозиції). Виробниками продукції є Україна (4 засоби), Польща, Італія та Франція – по 2 засоби. Усі вони рекомендуються для зовнішнього застосування при себорейі, екземі, вугровому висипанні, фурункульозі, для зміцнення волосся.

Хімічний склад коренів лопуха великого [14, 15, 77, 78, 83] та очікувану фармакотерапевтичну дію його складових наведено у табл. 1.3.

**Косметичні засоби з екстрактом коренів лопуха великого
на українському фармацевтичному ринку**

Засіб	Упаковка	Виробник	Вартість	Властивості
Кондиціонер Alloton термальний відновлювальний для пошкодженого волосся	Флакони 200 мл	Аллотон Термаліс, Франція	201,50 грн	Зміцнює волосся, повертаючи локонам м'якість, силу та сяйво
Маска для волосся Аллотон швидке відновлення по всій довжині	Флакони 500 мл	Аллотон Термаліс, Франція	291,92 грн	Захист і відновлення структури волосся по всій довжині, живлення коренів і підтримання балансу шкіри голови завдяки молочній кислоті
Крем для обличчя Planter's	Флакони 50 мл	Planter's, Італія	999,00 грн	Інтенсивний догляд за комбінованою і жирною шкірою, що вимагає регулярного зволоження
Регулювальний шампунь для жирного волосся	Флакони 200 мл	Planter's, Італія	347,00 грн	Для комбінованого і жирного волосся та волосся, схильного до утворення лупи
Олійний екстракт Aroma Inter Лопух	Флакони 30 мл	Aroma Inter, Україна	25,00 грн	Сприяє позбавленню від лупи, прискоренню темпів росту волосся, відновленню його структури
Шампунь для всіх типів волосся з екстрактом лопуха	Флакони 1000 ml	SpaLife, Україна	28,00 грн	Попереджає випадіння волосся, позбавляє від лущення і лупи, активізує ріст і нормалізує виділення шкірного жиру
Шампунь для волосся Elfa Pharm Реп'яховий	Флакони 200 мл	ELFA PHARM, Польща	75,90 грн	Попереджає випадіння волосся, робить волосся більш м'яким і еластичним, надає йому здорового блиску
Шампунь для волосся Elfa Pharm 7 олій	Флакони 200 мл	ELFA PHARM, Польща	75,90 грн	Зміцнює коріння волосся, тонізує шкіру голови, нормалізує діяльність сальних залоз
Шампунь для волосся Нізодерм Реп'яховий проти випадіння	Флакони 200 мл	ТОВ «Ключі здоров'я», Україна	95,00 грн	Активізує фазу росту волоссяної цибулини, покращують живлення епідермісу шкіри голови, відновлюють структуру волоссяного стовбура
Шампунь для волосся Біокон Сила волосся укріплення коренів волосся	Флакони 215 мл	ТОВ «Біокон медичне НВО», Україна	48,70 грн	Насичує шкіру голови, коріння і волосся великою кількістю поживних інгредієнтів

**Хімічний склад та фармакотерапевтична дія
лопуха великого коренів**

Хімічний склад	Фармакотерапевтичний дія
Інулін (до 45 %)	Імуномодулювальна, протипухлинна та протизапальна активність; позитивно впливає на регуляцію обміну речовин у разі цукрового діабету, атеросклерозу, ожиріння; підтримуючи життєдіяльність біфідофлори ШКТ, перешкоджає розмноженню сальмонел і колибактерій; антикоагулянтний комплекс
Сесквітерпеноїди (у т. ч. сесквітерпенові лактони арктиїн та арктиопікрин)	Протипухлинна, нейропротекторна, протизапальна, імуномодулювальна, протівірусна, протипанкреатична активність та проти теплового шоку
Слиз	Обволікаюча та пом'якшувальна дія
12 % протеїну, моно- і дисахариди	Структурна, відновлювальна функція
0,8 % жирної олії, β-ситостерин, стигмастерин	Потужна антиоксидантна
Фенольні сполуки, серед яких фенолкарбонові кислоти (кавова, хлорогенова, галова)	Антиоксидантна, протизапальна, протиракова, гепатопротекторна, антибактеріальна, протівірусна, антимутагенна, гіпотензивна, пре біотична
Флавоноїди: лютеолін, кемпферол, кверцитин, гіперозид і рутин	Спазмолітична, гіпотензивна, бактерицидна, гіпоглікемічна, радіопротекторна, анаболізувальна, противиразкова, ранозагоювальна, протипухлинна
Дубильні речовини	В'язуча, протизапальна й антимікробна дія
До 0,2 % ефірної олії	Протимікробна, жовчогінна, протизапальна, діуретична, значна антитоксична дія
Органічні кислоти	Антисептична; беруть участь в обміні речовин: є сполучною ланкою між обміном вуглеводів, білків і жирів, підтримують кислотно-лужну рівновагу, активізують секреторну діяльність слинних залоз, збільшують відділення жовчі, шлункового і панкреатичного соків
А також: аліфатичні альдегіди, амінокислоти (аргінін, пролін, серин тощо), поліацетиленові сполуки, жирні кислоти (пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова), ди- і тритерпеноїди, сліди алкалоїдів, вітаміни С та В, смоли, макро- та мікроелементи, гіркоти та ін.	

Отже, корені лопуха великого містять (табл. 1.3) інулін (до 45 %), органічні кислоти (кавова, лимонна, яблучна), глікозид арктиїн, який при гідролізі розщеплюється на лактон арктигенін і глюкозу; дубильні й гіркі речовини, слиз, флавоноїди ситостерин і стигмастерин, протеїни (близько 12 %), ефірну

(до 0,17 %) і жирну олії, завдяки яким можуть бути використані як АФІ у різних лікарських формах для терапії широкого спектру захворювань.

Загалом, корені лопуха містять 37–45 % інуліну, тоді як вміст інуліну у нових вітчизняних сортах кореневого цикорію Уманський 90, Уманський 95, Уманський 96, Уманський 97, Уманський 99 сягає 13-16 %, у бульбах топінамбуру – 16–18 % і більше, у корені кульбаби лікарської – до 40 %, у коренях оману високого – до 44 %, у бульбах жоржин – 16 – 50 % [14, 20, 83].

Лікарські форми і рецептура, отримані на основі сировини лопуха великого та їх застосування у народній медицині наведено у табл. 1.4.

Таблиця 1.4

**Лікарські форми на основі сировини лопуха великого
і їх застосування у народній медицині**

Лікарська форма	Склад	Сигнатура	Застосування
1	2	3	4
<i>Внутрішні</i>			
Відвар коренів	1 ст. л. сировини на 200 мл окропу	Теплим по пів склянки 2-3 рази на день	Як потогінний засіб
Настій листя	1 ст. л. сировини на 200 мл окропу, настоювати 2-3 год	По 1 ст. л. 4-6 раз на день через 1 год після їжі	Як потогінний засіб
Порошок коренів	По 0,5 г	2-3 рази на день	Цукровий діабет, закрепи
Настій насіння	20,0 г сировини на 200 мл окропу, настоювати 20 хв	По 1 ст. л. 3-4 рази на день	
Настій	По 1 ст. л. коренів лопуха, стулок квасолі звичайної, листя чорниці звичайної й горіха волоського на 200 мл окропу, настоювати 60 хв	Після їжі 5-6 склянок за день	
Відвар	По 1 ст. л. коренів лопуха, кореневищ пирію повзучого, трави причепи трироздільної, вероніки лікарської і фіалки триколірної на 200 мл води, кип'ятити 15 хв	Випивати по пів склянки 3 рази на день	Виразка шлунка, порушення обміну речовин та сверблячка
Настій	15,0 г сировини на 200 мл окропу, настоювати 15 хв	Випивати по пів склянки 3 рази на день	У разі захворювання нирок, сечового міхура, малокрів'я

Продовження табл. 1.4

1	2	3	4
Відвар	По 1 ст. л. коренів лопуха, листя горіха волоського і трави фіалки триколірної, 2 ст. л. трави парила звичайного на 500 мл води, кип'ятити 5 хв	Випивати по пів склянки 4 рази на день до їжі	У разі гнійних вугрів і запалення сальних залоз
<i>Зовнішні</i>			
Настій коренів	1 ч. л. сировини на 400 мл окропу, настоюють протягом ночі	Для примочок, компресів та змащування	
Настойка насіння	Готують на міцній горілці у співвідношенні 1 : 10	Для лікування виразок	
Настойка коренів	Готують на міцній горілці у співвідношенні 1 : 10	Для примочок, компресів та змащування при гнійному характері вугрів і запаленні сальних залоз	
Відвар коренів	20,0 г сировини на 500 мл окропу, кип'ятити 15 хв	Втирати у волосисту частину голови ввечері через кожні 2 дні для стимулювання росту волосся (після процедури волосся споліскують чистою водою)	
Настойка коренів	Готують на міцній горілці у співвідношенні 1 : 10		
Фітокрем з коренів лопуха	3 ст. л. сировини варити 15 хв у 300 мл води, процідити, додати 9 ст. л. свинячого внутрішнього жиру, ставити на 2-3 год в духовку; після охолодження воду, що залишилася, злити		
Настій коренів на олії («реп'яхова олія»)	40,0 г свіжих коренів на 100,0 г прованської або соняшникової олії, настоюють 10 діб, кип'ятять 15 хв, відтискають і проціджують		
Відвар	Коренів лопуха, квіток нагідок лікарських і шишок хмелю звичайного 2 : 1 : 1,5 (45,0 г суміші на 1 л окропу) кип'ятити 15 хв	Для миття голови 2 рази на тиждень при випадінні волосся і лупі	
Відвар	Коренів лопуха, трави вересу звичайного, листя кропиви жалкої і шишок хмелю звичайного 2 : 2 : 2 : 1 (7 столових ложок суміші на 1 л окропу) кип'ятити 15 хв		
Мазь	Відвар 1 ст. л. коренів лопуха на склянці окропу згустити варінням до половини і змішати з вершковим маслом у співвідношенні 1 : 4	Для лікування опіків	
Відвар	Коренів лопуха і кропиви дводомної, трави вересу звичайного і багна звичайного, листя брусниці і розмарину справжнього (500,0 г на 8-10 л холодної води, доводять до кипіння, настоюють 40-50 хв, проціджують)	Для лікувальної загальної ванни при ревматизмі, артритих, виразках, лишаях та екземі (температура води – 36-38 °С, тривалість процедури – 15-20 хв)	

Продовження табл. 1.4

1	2	3	
Відвар (за О. П. По- повим)	Внутрішньо: 15,0 г сировини на 200 мл окропу, настоювати 15 хв. Зовнішньо: 5 ст. л. кип'ятити в 10 л води	По 1 ст. л. 3-4 ра- зи на день перед їжею. Обгортати хворого прости- радлом, змоче- ним відваром (раз на добу)	Застаріла екзе- ма, рецидивний ревматизм
Свіжі листки	Сік	Для лікування ран і раку шкіри	
Свіжі листки	Потовчені	Прикладають до ран, твердих пух- лин і подагричних вузлів	

Як видно з табл. 1.4, у народній медицині широко використовують відвари, настої, настойки, олійні розчини, мазі, фітокреми, сухий порошок із коренів, свіжі та висушені листки і насіння лопуха великого у разі артрити, ревматизму, псоріазу, ран, пухлин, подагричних вузлів, для поліпшення стану волосся і трофіки волосистої частини голови; для боротьби з алопецією та сухою себореєю; мають протизапальну, спазмолітичну, полівітамінну, загальнозміцнювальну, антибактеріальну, імуностимулювальну та антифунгіальну дію; покращують обмінні процеси в організмі.

Отже, на основі бібліосемантичного, аналітичного та логічного методів досліджень під час аналізу джерел літератури визначено доцільність використання сировини лопуха великого для розроблення оригінальних ЛП, враховуючи наявність у ній активних речовин широкого спектра дії.

1.4 Обґрунтування вибору діючих речовин для ополіскувача порожнини рота

Для розроблення складу ополіскувача на першому етапі було опрацьовано вимоги чинних нормативних документів [21, 31]. До складу ополіскувача для догляду за ротовою порожниною і зубами висуваються вимоги: забезпечення якомога тривалішого впливу АФІ на ротову порожнину та зуби, забезпечення протизапальної, антимікробної, ранозагоювальної дії на слизову

оболонку ротової порожнини, здатність протистояти адгезії мікроорганізмів на поверхні зубної емалі, здатність формування захисного бар'єру для емалі зуба і ясен від впливу кислого середовища, а також від речовин, що містяться в їжі і можуть сприяти забарвленню емалі, уповільнення процесу природної демінералізації зубної емалі та сприяння її ремінералізації тощо [21].

Враховуючи частий хронічний перебіг галітозу, а також те, що синтетичні субстанції у багатьох споживачів викликають алергію та мають схильність до кумулювання, ми здійснили огляд літературних джерел щодо традиційного використання ЛРС у стоматології.

На основі бібліосемантичного аналізу джерел наукової літератури було визначено ЛРС, яка традиційно тривало використовується народною та офіційною медициною, та проведено мікробіологічні дослідження з метою визначення об'єктів із найширшим спектром антимікробних, зокрема і антибактеріальних властивостей [23] (табл. 1.1).

До одорантів, що обумовлюють галітоз, відносять леткі сірковмісні сполуки: сірководень, диметилсульфід, метилмеркаптан, диметилдисульфід, алілмеркаптан, пропілмеркаптан, карбондісульфід; аміни: путресцин, кадаверин, диметиламин, триметіламін; аміак; коротколанцюгові органічні кислоти: масляна, ізовалеріанова. Утворення одорантів та розвиток галітозу можна представити таким чином: пептиди залишків їжі та білки слини розпадаються до амінокислот, які за участю анаеробних мікроорганізмів порожнини рота внаслідок амінолізу розпадаються з утворенням ЛСС та летких амінів (наприклад, розпад цистину, цистеїну, метіоніну призводить до утворення ЛСС) [128].

Тому пошук перспективних для застосування в цьому напрямі ЛРС ми проводили з урахування етіології та патогенезу галітозу. Основним критерієм відбору ЛР та ЛРС стала їх антибактеріальна дія на бактерії ротової порожнини, а саме такі пародонтопатогени, як *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* (табл. 1.5).

**Рослинна сировина та ефірні і жирні олії, перспективні
при фармакотерапії галітозу**

ЛРС та ефірні і жирні олії	Біологічно активні речовини	Фаармакотерапевтична дія
1	2	3
Лопуха великого корені	Фенольні сполуки, з-поміж яких фенолкарбонові кислоти (кофейна, хлорогенова, галова), інулін (до 45 %), ефірна олія, сесквітерпеноїди (у т. ч. сесквітерпенові лактони арктиїн та арктиопікрин), 12 % протеїну, моно- і дисахариди, 0,8 % жирної олії, β -ситостерин, стигмастерин, флавоноїди: лютеолін, кемпферол, кверцитин, гіперозид і рутин, дубильні речовини, вітаміни С та В, смоли, макро- та мікроелементи тощо	Ранозагоювальна, протизапальна, антивірусна, регенеративна. Застосовують для лікування екзе, дерматитів різного походження, висипів, фурункульозу, наривів, опіків та бешихових запалень
Берези бруньки	Папіреферова, бетулінова, нікотинова, моронова, олеанова, урсолова кислоти, ефірні олії, каротин, тритерпенові сапоніни, аскорбінова кислота, гіперозид, смоли	Протизапальна, антивірусна, ранозагоювальна, нейропротекторна, регенеративна
Деревію звичайного трава	Олія етерна (до 0,8 % – проазулен, а- і b-пінени, камфора, борнеол, туйон, цинеол, каріофілен тощо), флавоноїди (лютеолін-7-глікозид, рутин, апігенін), сесквітерпени, речовини дубильні (3 %) й гіркі, ахілеїн, вітаміни К і С, каротин, кислоти органічні (оцтова, мурашина, ізовалеріанова)	Кровоспинна, протизапальна, бактерицидна, антиалергічна, ранозагоювальна
Цикорію дикого кореневище	Вуглеводи: фруктозани (4,7–6,5%, серед них до 61 % інуліну); органічні кислоти (оцтова, яблучна, бурштинова і лимонна); фенолкарбонові кислоти та їх похідні: фенілоцтова, хлорогенова; ефірна олія, жирна олія; стерини (α -амірин, таракастерол, β -ситостерол); смоли, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, холін тощо	Протизапальна, антивірусна, ранозагоювальна, регенеративна. Застосовують при діатезі, алергічних хворобах, екземі, atopічних дерматитах, псоріазі, нейродерміті, акне, для прискорення загоєння гнійних ран
Нагідок лікарських квітки	Ізопренові сполуки: моно-, сескві-, ди-, три-, тетратерпеноїди, каротиноїди, глікозиди, дубильні речовини, стерини, етерна олія, аскорбінова кислота, смоли, макро- і мікроелементи	Ранозагоювальна, бактерицидна, протизапальна, жовчогінна, противиразкова

Продовження табл. 1.5

1	2	3
Любистку лікарського кореневища і корені	Етерна олія (0,5–1,0 %), етери оцтової та валеріанової кислот та вільна оцтова, ізовалеріанова, масляна і бензойна кислоти, кумарини (вільний кумарин, умбеліферон) і фурукумарини (псорален, бергаптен), лецитин (0,9 %), яблучна та ангелікова кислоти, дубильні речовини, макро- і мікроелементи; крохмаль, камедь, смоли	Кровоспинна, протизапальна, бактерицидна, антиалергічна, ранозагоювальна. Застосовують у лікуванні інфекційних тріщин куточків рота та гнійничкових висипів на тілі, екзем, псоріазу
Хвоща польового стебла	Флавоноїди (кверцетин, ізокверцитин, кемпферол, лютеолін, еквізетрин), сапонін еквізетонін (до 5 %), каротин, кислота аскорбінова, кремнієва, аконітову, яблучна, щавелева кислоти, олія жирна (до 3,5 %), гіркоти, етерна олія; солі кремнієвої кислоти та кальцію, мікроелемент селен та ультрамікроелемент золото у відносно великих кількостях; дубильні речовини; смоли; стероли	Протизапальна, антивірусна, ранозагоювальна, регенеративна. Застосовують у лікуванні дерматологічних захворювань як протизапальний і дезінфікувальний засіб
Перстачу випрямленого кореневища	Дубильні речовини (до 35 %), тритерпеноїди і тритерпенові сапоніни (6 %), хінна й елагова кислоти; феноли: пірокатехін, пірогалол, флороглюцин; фенолкарбонові кислоти; флавоноїди: кемпферол; антоціани: глюкозид ціанідину; етерне масло; тригліцериди жирних кислот (лауринової, пентадеканової, пальмітинової, пальмітолеїнової, стеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленої); крохмаль, віск, смолисті речовини	В'язуча, протизапальна, кровоспинна, бактерицидна, цитотоксична. Для лікування ран, виразок, забитих місць, опіків, різних висипів на тілі, мокнучих екзем, геморою, панарицій, мікозах, тріщин шкіри і губ, для полоскання ротової порожнини
Подорожника великого листа	Слиз, жирна олія, аукубін, олеанолова кислота, стероїдні сапоніни, вуглеводи	Обволікальна, пом'якшувальна, протизапальна, кровоспинна, знеболювальна, бактериостатична, протиалергічна. При фурункулах, ранах, виразках, опіках, порізах і нарывах, дерматитах
Шавлії лікарської листа	Флавоноїди, дубильні речовини, терпеноїди, флавоноїдні аглікони, глікозиди, фенолкарбонові кислоти (кофейна, хлорогенова, неохлорогенова, криптохлорогенова), етерна олія (1,5–2,5 %), бетулін, бетуленова кислота, анагادیол, лупеол, уваол та дегідроваол тощо	В'язуча, бактерицидна, протизапальна

Продовження табл. 1.5

1	2	3
Евкалипта прутовидного ефірна олія	Олія ефірна, флавоноїди, дубильні речовини, кислота елагова, хлорофіл, фенолокіслоти тощо	Антисептична, протизапальна, болезаспокійлива, в'язуча, репаративна, відхаркувальна
Журавця рожевого ефірна олія	Поліфенольні сполуки, дубильні речовини, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, полісахариди, органічні кислоти тощо	Протизапальна, антибактеріальна, антисептична, протівірусна, знеболювальна, протинабрякова
Амаранту червоно- листого олія жирна	Сквален, моно- і поліненасичені жирні кислоти (лінолева (омега-6), олеїнова (омега-9), ліноленова (омега-3), арахідонова, пальмітолеїнова тощо), фосфоліпід, вітаміну Е, фітостероли, каротиноїди, вітамін D, жовчні кислоти, макро- і мікроелементи	Імуномодулювальна, протипухлинна, антиканцерогенна. Стимулює омолодження шкіри, насичуючи її киснем і відновлюючи кровопостачання
Жирна олія плодів обліпихи крушиноподібної	Каротиноїди, вітаміни (Е, С, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , К), макро- і мікроелементи; амінокислоти, моно- і поліненасичені жирні кислоти, фітостероли, фосфоліпіди; флавоноїди; тритерпенові кислоти; органічні кислоти; фітонциди, дубильні речовини, пектини, кумарини та ін.	Ранозагоювальна, репаративна, імуномодельовальна
Ефірна олія чайного дерева	Терпінен-4-ол (30 до 48 %) і компонент 1,8-цинеол, концентрація якого від 0 до 15 %, деякі інші компоненти	Протизапальна, бактерицидна, дезодорувальна, антибактерійна, антимікотична, протипухлинна

Досвід багатьох поколінь доводить, що рослинний світ є невичерпним джерелом лікарських засобів. Однією із рослин, що здавна використовуються у народній медицині, є журавець із родини Геранієві (*Geraniaceae*). З лікувальною метою використовують траву журавця, зібрану під час цвітіння. ЛЗ, зокрема, на основі журавця болотного (*Geranium palustre*) виявляють в'язучу та кровоспинну дію. Їх застосовують при легневих кровотечах, гастритах і хронічних ентероколітах, дизентерії та розладах травлення, які супроводжуються проносами. Відварами трави полощуть горло у разі ангіни, промивають гнійні рани, використовують для ванн при переломах кісток та для миття голови при випадінні волосся. Лікувальний ефект ЛЗ на основі вказаної рослини зумовлений наявністю у її надземних і підземних органах значної кількості БАР,

з-поміж яких переважають прості феноли, дубильні речовини, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, вільні органічні кислоти та полісахариди [4, 5, 78]. Якісний склад сировини вивчали за допомогою якісних реакцій та хроматографічних методів. Для визначення кількісного вмісту діючих речовин використовували спектрофотометричні, титриметричні та гравіметричні методи. Попередні дослідження [4, 5, 78] показали, що трава досліджуваного виду журавця містить дубильні речовини (13,86 %), поліфенольні сполуки (16,93 %), гідроксикоричні кислоти (2,06 %), флавоноїди (0,97 %), полісахариди (9,15 %) та 43 органічні кислоти (5,67 %), а для досягнення найбільш повного і швидкого вивільнення діючих речовин з рослинної сировини були встановлені оптимальні умови процесу екстрагування. Оптимальним ступенем подрібнення вказаної сировини є 0,5–1,0 мм, також можна використовувати сировину, подрібнену до 1,0–2,0 мм. При використанні води очищеної в якості екстрагенту оптимальним умовами є: співвідношення між сировиною та екстрагентом 1 : 20, кратність екстракції – 3, тривалість одноразової екстракції – 45 хв. За умови використання водно-спиртових розчинів найкращим екстрагентом виявився 50 %-й етанол. Найбільш ефективною при використанні цього екстрагенту є дворазова екстракція при співвідношенням між сировиною та екстрагентом 1 : 30 протягом 30 хв. З-поміж водно-ацетонових сумішей найкраще екстрагував діючі речовини 50 % розчин. Оптимальними умовами при цьому є триразова екстракція при співвідношенням між сировиною та екстрагентом 1 : 30 протягом 30 хв. Одержані відповідно до розроблених оптимальних умов та висушені в сублімаційному апараті типу КС-30 (Чехія) ліофілізовані екстракти представляють собою комплекс БАР поліфенольного характеру у вигляді гігроскопічного аморфного порошку від жовто-сірого до світло-коричневого кольору без запаху і терпкого смаку. Вміст діючих речовин в отриманих фітосубстанціях, вихід яких становить 35,0-36,0 %, перевищує вміст останніх в рослинній сировині у середньому в 2,5-3,0 рази [4, 5]. Мінеральні речовини рослин – фізіологічно близькі організму людини, являють собою природний, добре збалансований комплекс макро- і мікроелементів, тому вони засвоюються повніше, ніж штучні суміші мікроелементів [5].

Проведений аналіз показав, що у комплексному лікуванні орального галітозу з метою зменшення концентрації летких сірковмісних сполук можливе використання ЛР, що виявляють антибактеріальну активність стосовно пародонтопатогенної мікрофлори. При цьому переваги фітотерапії очевидні: м'яка дія, відсутність токсичності, не викликають розвитку резистентності, краще переносяться пацієнтами, підвищуючи їх прихильність до лікування, що доводить доцільність створення на їх основі ЛЗ із комплексною дією.

Індивідуальна гігієна порожнини рота є частиною первинної профілактики стоматологічних захворювань і здавна посідає провідне місце в загальній гігієні людини. Сучасні технології дозволили здійснити рух уперед у цій галузі і однією з її ланок є створення нових засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота [45, 73, 79].

Отже, враховуючи мультисимптомність зазначеного захворювання, ми вирішили розробити ополіскувач порожнини рота для застосування у разі галітозу з комбінацією низки видів ЛРС, що створювала б передумови для розширення і посилення бажаного терапевтичного ефекту в результаті багатоаспектності їх дії [7, 58].

Висновки до розділу 1

1. На основі бібліосемантичного, аналітичного методів досліджень під час проведення аналізу наукових джерел літератури, можна зробити висновок, що розроблення альтернативних оригінальних лікарських засобів, зокрема і на основі лікарської рослинної сировини, які можна використовувати у комплексній терапії хейліту і галітозу є актуальною.

2. На основі бібліосемантичного, аналітичного та логічного методів досліджень під час проведення аналізу джерел літератури визначено доцільність використання сировини лопуха великого для розроблення оригінальних лікарських препаратів завдяки наявності в ній активних речовин широкого спектра

дії, які володіють протизапальною, спазмолітичною, полівітамінною, загальнозміцнювальною, антибактеріальною, імуностимулювальною, антифунгіальною активністю та здатністю покращувати обмінні процеси в організмі.

3. У результаті маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України визначено, що на ньому присутні три препарати з коренів лопуха великого: Детоксифіт та Нєфрофіт у формі складних зборів та Аллотон у формі розчину для зовнішнього застосування, а також 5 дієтичних добавок, з них 1 засіб у формі таблеток і 4 – у формі фіточаїв, для внутрішнього застосування. Косметичні засоби представлені у вигляді шампунів для волосся (6 позицій), маски для волосся, кондиціонеру, олійного екстракту, крему для обличчя (по 1 позиції). Виробниками продукції є Україна (4 засоби), Польща, Італія та Франція – по 2 засоби.

4. На основі проведеного аналізу джерел літератури проведено попередній вибір лікарської рослинної сировини для розроблення на її основі ополіскувача порожнини рота.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого в сучасній медицині та аналіз фармацевтичного ринку препаратів на його основі. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2(58). С. 44-54. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12178>

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Загальний огляд екстрактів лікарських та аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31-40. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27064>

3. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень

За аналізом наукової літератури щодо розповсюдженості хейліту та галітозу, ми ставили за мету дослідження розроблення складу і технології оригінальних ЛП (мазі та ополіскувача порожнини рота на основі екстрактів з ЛРС), які б забезпечували необхідні терапевтичні ефекти і чинили поліфакторний вплив на усі ланки патологічного процесу.

Для виконання поставленої мети необхідно було теоретично підібрати й експериментально підтвердити склад основних діючих, а також допоміжних речовин, розробити раціональну технологію (аптечного та промислового виготовлення) та методи контролю якості, дослідити умови і терміни зберігання препаратів. Провести валідацію технологічного процесу розроблених ЛП та аналітичних методик визначення їх якості.

Узагальнений дизайн проведення досліджень з розроблення мазі та ополіскувача порожнини рота на основі екстрактів із ЛРС для застосування у фармакотерапії хейліту та галітозу наведено на рис. 2.1.

Дотримання вищенаведеного дизайну досліджень, який ґрунтується на системному підході, гарантуватиме отримання безпечних, ефективних та доступних за вартістю оригінальних вітчизняних ЛП – мазі емульсійної та ополіскувача порожнини рота відповідно, на основі водних екстрактів з ЛРС для застосування у фармакотерапії хейліту та галітозу, які можуть бути перспективним для вітчизняного фармацевтичного ринку.

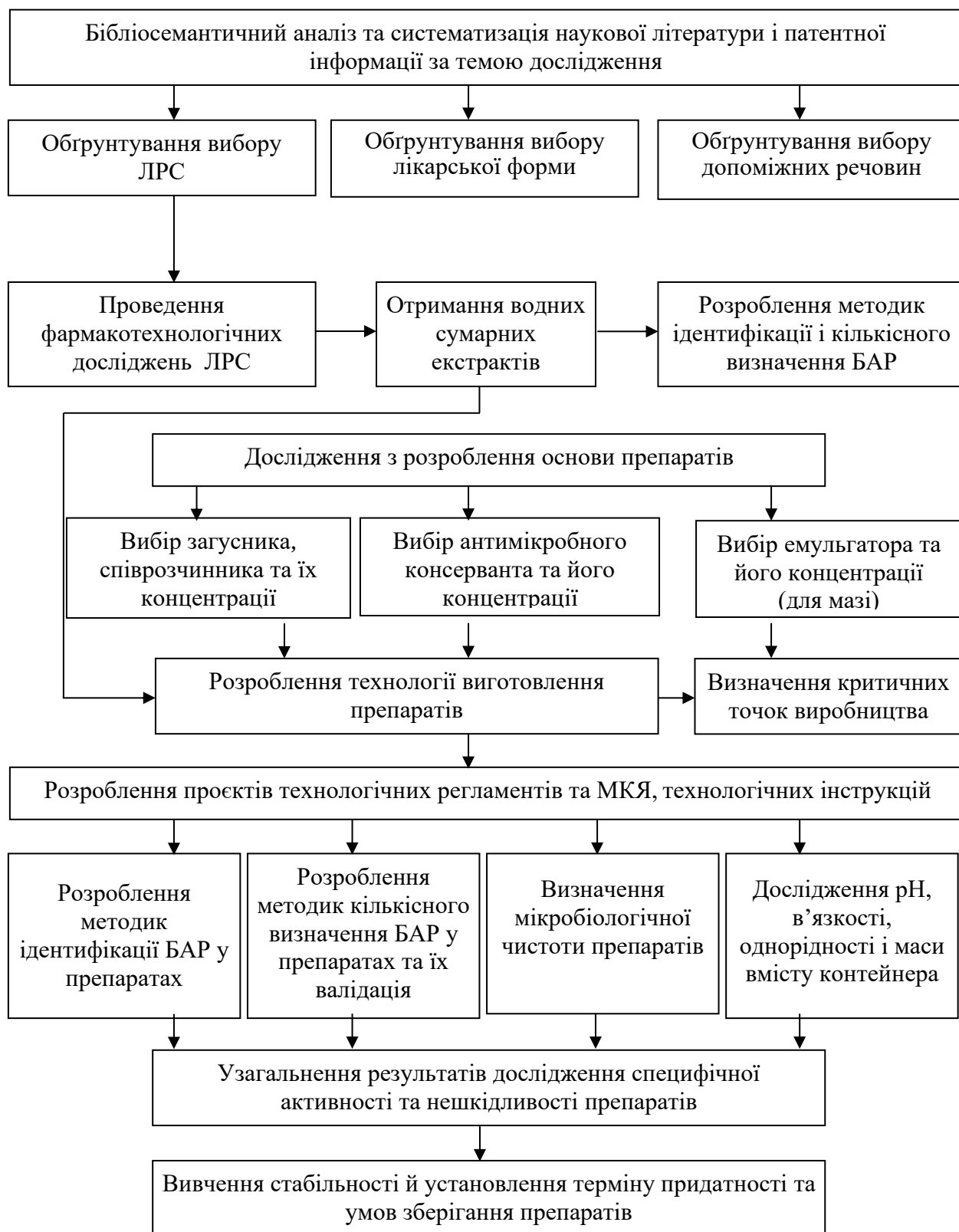


Рис. 2.1 Узагальнений алгоритм проведення досліджень із розроблення мазі емульсійної та ополіскувача порожнини рота

2.2 Об'єкти дослідження

Для отримання екстрактів з ЛРС і розроблення складу мазі та ополіскувача порожнини рота використовували дозволені до медичного застосування речовини (згідно з наказами МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8 та 19.06.2007 р. № 339).

У дослідженнях були використані ЛРС (лопуха справжнього корені, нагідок лікарських квітки, дуба звичайного кора, подорожника великого листя, цикорію дикого корені, оману високого кореневища і корені, шавлії лікарської листя, хвоща польового стебла) і допоміжні речовини: ДД з ЛРС (чайного дерева олія етерна, лимона олія етерна, чебрецю звичайного олія етерна, журавця рожевого олія етерна), гелеутворювачі, консерванти, емульгатори, пенетратори, коригенти смаку і запаху, що широко застосовуються у фармацевтичній технології.

2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини, проміжних продуктів (рідкого та густого екстрактів), експериментальних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота

Лопуха справжнього корені (Radix Arctii) – різані, висушені корені. Сировина має містити не менше 2,0 % гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту. Ідентифікація: методом ТШХ визначаються кофейна та хлорогенова кислоти і β -ситостерин [23].

Нагідок лікарських квітки (Calendulae flores) – цілі або різані, висушені, повністю розкриті квітки, культивованих махрових форм *Calendula officinalis* L., відділені від ложа кошика. Запах ароматний. Сировина має містити не менше 0,4 % флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (C_{21} , $H_{20}O_{12}$, *М. м.* 464.4) і суху сировину [23]. Ідентифікація: метод ТШХ. На хроматограмі розчину порівняння мають проявлятися: у нижній частині – жовтаво-коричнева флуоресційна зона (рутин), у середній частині – блакитна флуоресційна зона (кислота хлорогенова), у верхній частині – блакитна флуоресційна зона (кислота кофейна) [23].

Дуба звичайного кора (Cortex Querci) – різані, висушені трубчасті шматки кори з блискучою, гладкою або злегка зморшкуватою поверхнею, зовні світло-бурого або світло-сірого, всередині жовтувато-бурого або червонувато-бурого кольору, без запаху, з дуже терпким смаком [23, 83]. Ідентифікація: якісна реакція, заснована на утворенні червоного забарвлення під час взаємодії випробовуваної витяжки дуба кори з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій.

Подорожника великого листя (Folia Plantaginis) – висушені подрібнені зеленого або бурувато-зеленого кольору, зі слабким запахом, слабо-гіркуваті на смак листки. Ідентифікація: метод ТШХ [23, 83].

Цикорію дикого корені (Radix Cichorii) – різані, висушені шматки коренів з гладкою або злегка зморшкуватою поверхнею, зовні світло-бурого або світло-сірого, всередині сірувато-буруватого кольору, зі слабким запахом і смаком [83].

Оману високого кореневища і корені (Radix cum radicibus Inulae) – шматочки коренів і кореневищ різної форми, сірувато-бурого, жовтувато-білого та жовтувато-сірого кольору, зі слабким запахом. Ідентифікація: інулін, метод ТШХ [23, 83, 116].

Хвоща польового стебла (Strobili Equiseti) – шматочки порожнистих, ребристих стебел із вузлами та міжвузлями, лінійних листків від світло-зеленого до сірувато-зеленого кольору, слабкого специфічного запаху. Ідентифікація: методом ТШХ визначають флавоноїди (кверцетин, ізокерцитин, кемпферол, лютеолін, еквізетрин) [23, 83].

Шавлії лікарської листя (Foliorum Salviae) – шматочки листків різної форми і розміру, від зеленувато-сірого до світло-сірого кольору, слабкого специфічного запаху. Ідентифікація: методом ТШХ визначають кофеїну і хлорогенову кислоти [23, 83].

Чайного дерева олія етерна (Melaleuca aetheroleum) – олія, одержана з листків та верхівкових пагонів *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel та / або інших видів *Melaleuca* методом переганяння з водяною парою. Прозора

рухлива рідина від безбарвної до блідо-жовтого кольору з характерним запахом. Ідентифікація: метод ТШХ. На хроматограмі розчину порівняння мають прооявлятися: у нижній частині – фіолетова або коричнювато-фіолетова зона (а-терпінеол), у середній частині – коричнювато-фіолетова зона (терпінен-4-ол), у верхній частині – фіолетово-коричнева зона (цинеол) [23]. Виробник ТОВ «Ароматика», Україна.

Лимона олія етерна (Limonis aetheroleum) – олія, отримана паровою дистиляцією зі шкірки стиглих плодів лимона (*Citrus limon* (L.) Burm. fil.), сімейство Рутові (*Rutaceae*), від світло-жовтого до зеленувато-жовтого кольору з характерним запахом лимона і гострим смаком. Виробник ТОВ «Ароматика», Україна.

Журавця рожевого олія етерна (Геранієва ефірна олія) (Geranium aetheroleum) – олія, отримана паровою дистиляцією з герані рожевої або пеларгонії рожевої (*Pelargonium roseum* Wild.), сімейство Геранієві *Geraniaceae*). Виробник ТОВ «Ароматика», Україна.

Чебрецю звичайного олія етерна (Thymi aetheroleum) – олія, отримана методом парової дистиляції надземної квіткової частини чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.), родина Ясноткові (*Lamiaceae*) або Губоцвіті (*Labiatae*), світло-помаранчевого кольору, дуже пряно-ароматичного запаху, оліїста і легкоплинна рідина. Виробник ТОВ «Ароматика», Україна.

Напівпродукт екстракт водний рідкий з лопуха справжнього коренів, подорожника великого листя, цикорію дикого коренів, оману високого кореневищ і коренів, шавлії лікарської листя, хвоща польового стебел – прозора рідина брунатно-зеленуватого кольору зі слабким своєрідним запахом і незначною опалесценцією.

Напівпродукт екстракт водний густий (фітокомплекс «Фітол») з лопуха справжнього коренів, нагідок лікарських квіток, дуба звичайного кори – в'язка маса темно-зеленого кольору зі специфічним запахом компонентів.

Емульсійна мазь – густа однорідна мазеподібна маса бежевого кольору з характерним запахом ефірних олій.

Ополіскувач порожнини рота – прозорий розчин з легкою опалесценцією брунатного кольору зі слабкими специфічними лимонно-чебрецевим запахом та слабосолодким присмаком.

Також об'єктами досліджень були експериментальні зразки фітоекстрактів водних, основ мазі, емульсійної мазі, ополіскувача порожнини рота.

Реактиви, які використовувалися під час проведення фізико-хімічних досліджень, відповідали вимогам ДФУ [23].

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Вазелін (Vaselinum), (Petrolatum) (USP), (Vaselinum flavum) (Ph Eur), (Yellow soft paraffin) (BP), (Yellow petrolatum) (JP) [116, 181] — однорідна мажеподібна маса, що тягнеться нитками, без запаху, білого або жовтого кольору, трохи флуоресціює у денному світлі. Очищена суміш напівтвердих, твердих і рідких вуглеводнів, що мають загальну формулу C_nH_{2n+2} . Практично не розчиняється в ацетоні, етанолі, гліцерині та воді; розчиняється у бензині, хлороформі, етері, гексані та у більшості летких і нелетких олій; не окиснюється і не гіркне на повітрі; змішується у всіх співвідношеннях із жирними оліями (крім рицинової) та жирами. Розтоплений утворює однорідну прозору, слабофлуоресційну рідину. Динамічна в'язкість не нижче 2,5 за 60 °C (за Енглерам).

Одержують під час перероблення нафти з напівтвердого залишку, після парового або вакуумного переганання. Вазелін є індиферентною речовиною [83, 116, 181].

У фармацевтичній технології використовується як мажева основа та пом'якшувальна речовина, яка погано абсорбується шкірою.

Гідроксietiлцелюлоза (Hydroxyethylcellulosum) (PhEur), Hydroxyethyl cellulose (USPNF), (ЄФ, монографія Hydroxyethylcellulose) [116] — білі, сіро-жовто-білі гранули або волокнистий порошок. рН 1 % водного розчину становить 5,5-8,5. Частковий полі(гідроксietiловий) етер целюлози. Неіонний водорозчинний полімер. Розчиняється у гарячій і холодній воді з утворенням колоїдного розчину, практично не розчиняється в етанолі, етері, ацетоні і толуолі, а також у більшості інших органічних розчинників.

У фармацевтичній технології використовується як гелеутворювач, емульгатор, плівкоутворювач, пролонгатор дії, для отримання засобів із широким діапазоном в'язкості. Використовували марку Natrosol 250 ННХ.

Полоксамер-407 (Poloxamera-407) (PhEur), Poloxamer (USP) – білі воскоподібні сипкі гранули або тверді частинки. рН 5,0–7,4 (2,5 % водний розчин); щільність – 1,06 г / см³ (25 °С); гідрофільно-ліпофільний баланс – 0,5–30; Т_{пл} = 52–57 °С; вологість < 0,5 %, за вологості повітря > 80 % поглинає до 45 % вологи. Добре розчиняється в етанолі (95 %), воді очищеній, погано – в пропіленгліколі [83, 116, 181].

Ксиліт (Xylitolum) (Ph Eur), (Xylitol) (BP, JP, USP) – білий гранульований кристалічний порошок без запаху із солодким охолоджувальним смаком, із середнім розміром частинок 0,4–0,6 мм. рН 10 % водного розчину – 5,0–7,0. Ксиліт розчиняється у воді (1 : 1,6), піридині, етанолі (1 : 80), метанолі (1 : 16,7), пропіленгліколі (1 : 15), пропан-2-олі (1 : 500), дуже погано розчиняється в гліцерині та арахісовій олії [23, 116, 172, 181].

У фармацевтичній промисловості ксиліт використовується як некаріогенний підсолоджувач та наповнювач у складі капсул і таблеток, замінник цукру, зокрема в діабетичних продуктах, і самостійно – як харчова добавка [83].

Метилпарабен (Methylparaben), ніпагін (Nipaginum), Methylis parahydroxybenzoas (Ph Eur), Methyl hydroxybenzoate (BP), (Methylparaben) (USP NF), (ДФУ) [23, 116] – безбарвні кристали або кристалічний порошок білого кольору, без запаху, з легким пекучим смаком. Дуже мало розчиняється у воді, легко розчиняється у 96 % етанолі та метанолі. Активний за рН 4,0–8,0. Т_{кип} – 125–128 °С. Розчиняється у рослинних оліях, ізопропілміристаті, ланоліні, етанолі, етері, гліцерині (1 : 60), пропіленгліколі (1 : 5), практично не розчиняється у воді очищеній, мінеральній олії.

Використовується як консервант у фармацевтичних препаратах, косметичних та харчових продуктах. Рекомендований усіма фармакопеями світу.

Натрію бензоат (Natrii benzoatis) (ДФУ) [23] – білі гігроскопічні кристали або гранули без запаху або з ледь відчутним запахом, солодкувато-

солоного смаку. рН 10 % р-ну близько 8. Легко розчиняється за 24 °С у воді, гліцерині (1 : 9), мало – у 96 % етанолі, не розчиняється в органічних розчинниках. Густина – 1,497-1,527 г/см³ за 24 °С, Т_{пл.} – від 122 °С.

Калію сорбат (Kalii sorbate, Potassium Sorbate) (BP, PhEur, USP) – білий або майже білий порошок чи гранули. Розчиняється у пропіленгліколі 1 : 1,8 – за 20 °С, 1 : 2,1 – за 50 °С, 1 : 5 – за 100 °С, воді 1 : 1,72 – за 20 °С, 1 : 1,64 – за 50 °С, 1 : 1,56 – за 100 °С; мало розчиняється в 96 % етанолі; дуже мало розчиняється у хлороформі, етері, кукурудзяній олії [116, 181].

Отримують за реакцією сорбінової кислоти з гідроксидом калію. У фармацевтичній промисловості використовується як консервант з антибактеріальними і протигрибковими властивостями.

Кислота лимонна моногідрат (Acidum citricum monohydricum) (ДФУ), (*Acidum citricum monohydricum*) (PhEur), (*Citric acid monohydrate*) (BP), (*Citric acid*) (JP; USP) [23, 116, 172, 181] – кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали з сильним кислим смаком. Дуже легко розчиняється у воді, легко розчиняється у 96 % етанолі. Вивітрюється на повітрі.

У фармацевтичній промисловості використовується як буферна речовина для регуляції рН, антиоксидант, коригент смаку (0,3–2,0 %) та кислотний агент. Є нетоксичною та не подразливою речовиною.

ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія (Macrogolglyceroli ricinolealeas, Macrogolglyceroli hydroxystearas) (ЄФ,) *Hydrogenated polyoxyl castor oil* (BP) — непрозора в'язка маса жовтуватого кольору. рН 10 % р-ну – 6-7, структурна в'язкість за 20 °С становить 20-40 мПа·с, гідрофільно-ліпофільний баланс – 14-16. Щільність за 70 °С – 1,1220-1,1260, температура плавлення – 83-88 °С. Добре змішується з водою і жирними оліями [116].

У фармацевтичній промисловості використовується як солнобілізатор, емульгатор, структуроутворювач та зволожувач [83].

Ланолін безводний (Lanolinum) (*Adeps Lanae*) (Ph Eur), *Lanolin* (USP), *Woolfar* (BP), *Anhydrous lanolin* (CAS № 8006–54–0) – в'язка, густа, жирна на дотик маса зі слабким специфічним запахом. Отримують із вовняного воску,

який є продуктом діяльності залоз шкіри овець [83, 116, 181]. Має складний вміст: пальмітинова, стеаринова, бегенова, церотинова, монтанова, лігноцеринова кислоти, холестерин, ізохолестерин (25-33 %), ергостерин (0,1 %), карнаубіловий, цериловий, цетиловий спирти (29,9 %) [83]. Володіє пом'якшувальною, репаративною, зволожувальною дією.

У виробництві фармацевтичних препаратів застосовують як пластифікатор, емульгатор типу вода / олія (для виготовлення емульсій), для виготовлення гідрофобних мазевих основ, супозиторіїв, гелів, кремів, пластирів.

Повідон (Povidonum) (ДФУ), (Полівінілпіролідон, Povidonum) (Ph Eur), (Povidone) (BP, USP, JP) [23, 116, 172, 181] – порошок або пластівці білого або жовтуватого кольору, гігроскопічний. Синтетичний полімер, який складається переважно з лінійних 1-вініл-2-піролідонових груп, із середньою мол. м. від 10 000 до 700 000. рН 3,0–7,0 (5 % водного розчину), насипна щільність – 0,29–0,39 г / см³, сипкість 16–20 г / с. Термопластичний, легко розчиняється у воді, метанолі, етанолі, гліцерині, етиленгліколі, ПЕГ, фенолі, хлороформі; мало розчиняється в ацетоні; практично не розчиняється в етері, аліфатичних і ароматичних вуглеводнях, чотирехлористому вуглеводі [23, 116, 172, 181].

Span 60 (Sorbitani trioleas) (BP, USP) – тверда або колоїдна в'язка рідина, розчиняється або диспергується в оліях та більшості органічних розчинників [23, 116, 181].

У виробництві фармацевтичних препаратів використовують як неіонні ПАР (емульгатори, солюбілізатори, зволожувачі), зокрема для виготовлення емульсій і мазей для місцевого застосування. У разі їх використання без інших допоміжних речовин вони утворюють стабільні емульсійні системи типу в / о і мікроемульсії, а у сполученні з різними кількостями полісорбату — емульсії типу в / о або о / в або креми різної консистенції. Фізіологічно індиферентні. Стабільні в широкому інтервалі рН. Хімічно нейтральні, мають низьку токсичність і велика хімічну стійкість.

Гліцеролу моностеарат (Glyceryl monostearate) (USP, JP), (Glyceroli monostearas 40-55) (Ph Eur), (Glyceryl monostearate) 40-55 (BP) – воскоподібний

білий або жовтуватий порошок без запаху з температурою плавлення 54–64 °C, солодкий на смак [23, 116, 172, 181].

Емульгатор і загусник, одержаний за реакцією гліцерину з тригліцеридами тваринного та рослинного походження, що сприяє отриманню моногліцеридів і дигліцеридів. Не містить шкідливих добавок і не пошкоджує шкіру, не токсичний. Використовується для зв'язування емульсій типу о / в для рослинних та жирових фракцій, утворює легку кремоподібну текстуру [23].

Спирт цетостеариловий (Alcogol cethlicus et stearhlius) (Ph Eur), (Cetostearyl alcohol) (BP, USP NF, CAS № 67762-27-0 і № 8005-44-5) — білого або кремового кольору маса, або майже білі пластівці, або гранули зі слабким характерним (солодкуватим) запахом. Під час нагрівання плавиться і стає прозорою, безбарвною або забарвленою в блідо-жовтий колір рідиною, вільною від зависі.

Суміш твердих аліфатичних спиртів, в основному (90 %) зі стеаринового ($C_{18}H_{38}O$) і цетилового ($C_{16}H_{34}O$) спиртів, пропорція яких може значно варіювати, однак зазвичай становить ≈ 50 – 70 % стеаринового і 20 – 35 % цетилового спиртів (межа зазначається у фармакопєях). Решта суміші це головним чином міристиловий спирт [23, 116, 181].

Отримують шляхом редукції відповідних жирних кислот рослинного і тваринного походження. Вважається нетоксичним продуктом, який не викликає подразнення.

У фармацевтичних препаратах використовується для місцевого застосування як пом'якшувальна, емульгувальна та речовина, яка підвищує в'язкість; співемульгатор в емульсіях в / о та о / в і таким чином знижує кількість ПАР, необхідних для утворення стабільної емульсії.

Lanette sx – дрібні білі лусочки або порошок зі слабким специфічним запахом, рН – $6,5$ – $8,0$, кількість сульфатів жирних кислот – 8 – 10 %, гідроксильне значення – 180 – 200 . Це аніонна самоемульгувальна база для виробництва кремів та емульсій о / в. Хімічний склад: цетеариловий спирт, лаурил сульфат натрію, цетеарил сульфат натрію. Вміст води – менше $1,4$ %; кислотне число – менше 2 %; йодне число – менше 3 %. Виробник BASF, Німеччина.

Полісорбат-20 (Polysorbatum 20) (ДФУ) – масляниста рідина жовтуватого або коричнювато-жовтого кольору, прозора або злегка опалесційна. Суміш продуктів неповного ацилювання сорбіту та його ангідридів кислотою лауриноюю, співполімеризованих із приблизно 20 молями етиленоксиду на кожний моль сорбіту та ангідриду сорбіту. Кислота лауринова може містити й інші жирні кислоти. Змішується з водою, етанолом, етилацетатом, практично не розчиняється у жирних оліях і вазеліновому маслі [23]. Широко використовують у виробництві ліків.

Полісорбат-80 (Твін-80, Tween 80, Polysorbatum 80) (USP) [116] – суміш продуктів неповного ацилювання сорбіту та його ангідридів жирними кислотами, головним чином олеїноюю кислотою, етоксильованих з приблизно 20 молями етиленоксиду на кожний моль сорбіту та ангідридів сорбіту. Масляниста, в'язка, прозора або злегка опалесційна рідина жовтого або коричнево-жовтого кольору. Гідрофільно-ліпофільний баланс – 15,5, густина – 1,08 г / мл, рН 5 % водного розчину – 6,1, рекомендована концентрація – 1-5 %.

Гліцерин (гліцерол) (Glycerolum) (PhEur), *(Glycerol)* (BP), *(Glycerin)* (USP) (ДФУ) – безбарвна або майже безбарвна, прозора масляниста на дотик гігроскопічна рідина. Змішується з водою Р і 96 % етанолом Р, мало розчиняється в ацетоні Р, практично не розчиняється у жирних і ефірних оліях [23, 116, 181].

Етанол 96 % (Ethanolum 96 %) (ДФУ), *(Ethanolum 96 %)* (Ph Eur), *(Alcohol)* (USP), *(Ethanol 96 %)* (BP, CAS № 64-17-5) [23, 116, 181] – безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста, гігроскопічна рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком.

Змішується у різних співвідношеннях з водою, етером, хлороформом, ацетоном та гліцирином. Густина – 0,812-0,808, що відповідає вмісту етанолу 95-96 % (об'ємних) [23].

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ), (PhEur), *(Purified Water)* (BP; JP; USP) – безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0-7,0. $T_{пл}$ – 0 °С, показник заломлення – 1,3330, питома вага – 0,9971 (25 °С), поверхневий натяг – 71,97 мН / м (25 °С), динамічна в'язкість – 0,89 МПа·с. Змішується з усіма полярними розчинниками [23, 116, 172, 181].

2.3 Методи дослідження

Під час виконання дисертаційної роботи були використані сучасні фізичні, фізико-хімічні, фармакогностичні, структурно-механічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні та біологічні методи дослідження. Під час проведення контролю якості зразків розроблених мазі емульсійної та ополіскувача порожнини рота дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ, розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» [23], ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» та СОУ 24.5-37-103:2004 «Гелі косметичні. Загальні технічні умови» [37], «Засоби гігієни ротової порожнини рідкі. Загальні технічні умови». ДСТУ 4186: 2003 [Чинний від 2004–07–01] [31].

Експериментальні дослідження з аналізу модельних зразків виконувались за допомогою спектрофотометра Evolution 60s (Thermo Fisher Scientific, США), аналітичних вагів «AXIS» (Польща), мірного посуду класу А і реактивів, що відповідають вимогам ДФУ [23].

Вміст екстрактивних речовин в екстрактах визначали за ДФУ [23].

Визначення подрібненості ЛРС (фракційний склад) проводили аналітичним просіюванням за методикою ДФУ [23].

Визначення насипної густини до і після усадки ЛРС проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0, за методикою монографії 2.9.34 [23].

Визначення коефіцієнта набухання ЛРС проводили згідно з вимогами ДФУ, 2.0 за методикою монографії «Показник набухання» [23].

Визначення коефіцієнта поглинання ЛРС. 1,0 г подрібненої ЛРС поміщали у градуйований скляний циліндр місткістю 25 мл, висотою (125 ± 5) мм та ціною позначки 0,5 мл, з притертою пробкою. До випробовуваного зразка додавали 25 мл води Р, закривали циліндр і залишали на 8 год. Через 8 год зливали екстрагент і заміряли об'єм зливої витяжки. Коефіцієнт поглинання визначали як різницю між об'ємом використаного екстрагенту й об'ємом отриманої витяжки [87].

Визначення і контроль зовнішнього вигляду та органолептичних властивостей експериментальних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота (колір і запах) проводили за візуальним і органолептичним методами згідно з ДФУ (2.0, п. 2.2.2) [23].

Визначення однорідності експериментальних зразків мазі, виготовлених за наведеною технологією, проводили за методикою ДФУ 2.0, (т. 1, п. 2.9.40) [23].

Визначення значення рН (ДФУ 2.0, п. 2.2.3). рН експериментальних зразків мазевих основ, мазі й ополіскувача порожнини рота визначали потенціометрично на рН-метрі рН-150 МИ «Хімтест Україна+» за методикою, викладеною в ДФУ [23].

Визначення в'язкості експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота проводили згідно із ДФУ 2.0 (т. 1., п. 2.2.10) [23].

Відносну в'язкість вимірювали, використовуючи капілярний віскозиметр скляний ВПЖ-2 з діаметром внутрішнього капіляра 1,31 мм за температури $(20 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ за методиками ДФУ (ст. 2.2.8) [23]. Час витікання випробовуваної рідини від однієї позначки віскозиметра до другої вимірювали секундоміром із точністю до однієї п'ятої секунди і визначали як середнє з п'яти вимірювань.

Визначення термостабільності експериментальних зразків мазі проводили за відомою методикою [37]. Спостереження за досліджуваними зразками гелю проводили за двох температурних режимів – в умовах холодильника (5 ± 3) та $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ протягом 7 діб. У результаті дослідження не має бути розшарування (відсутність коагуляції, скаламучення, ущільнення, розрідження).

Визначення колоїдної стабільності експериментальних зразків мазі. Пробірки наповнювали на 2 / 3 об'єму (приблизно 9,0 г) експериментальними зразками (так, щоб маси пробірок з препаратом не відрізнялись більш ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г, поміщали на водяну баню за температури $(42,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ на 20 хв, після чого насухо витирали із зовнішнього боку і поміщали в центрифугу. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю

6000 об / хв [37]. Стабільність експериментальних зразків мазі визначали візуально за відсутністю розшарування (відсутність коагуляції, скаламучення, ущільнення, розрідження).

Структурно-механічні (реологічні) властивості експериментальних зразків мазі визначали за методикою ДФУ 2.0 (т. 1., п. 2.2.10) [23]. Дослідження проводили на ротаційному віскозиметрі Alpha series (Fungilab, Іспанія) – 2 розділ інший зі шпинделем L4 в діапазоні швидкостей зсуву 1,5-100 об / хв при кімнатній температурі.

Дослідження текстурних властивостей мазі. Дослідження текстурних властивостей експериментальних зразків мазі проводили на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (Каунас, Литва) за допомогою аналізатора текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Тектурні властивості експериментальних зразків мазі (когезію, адгезію та пружність) визначали за допомогою тестів на розтікання та зворотну екструзію (розділ 4).

Мікроскопічний аналіз. Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів складових експериментальних зразків мазі проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus» (Італія) із вбудованою цифровою камерою ScopeTek DEM35. Знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми ScopePhoto.

Органолептичні властивості ополіскувача порожнини рота визначали за такими методиками:

1. *Метод визначення числових індексів.* Метод характеризується основним смаком речовини, ступінь основного смаку визначають у балах від 0 до 5. Найкращу маскувальну силу середовища означає вищий числовий індекс експериментального зразка [88].

2. *Органолептичний метод оцінки коригентів* (за А. І. Тенцовою). Органолептичну оцінку експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота з різними коригентами смаку проводять у групі осіб (20 осіб) і визначають у балах від 0 до 5. Індекс смаку виводять як середнє арифметичне отриманих

даних. Чим більше числовий індекс, тим вищим є маскувальний потенціал коригенту [88].

3. *Метод оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів* (за І. А. Єгоровим). Суть «Формули смаку» полягає в оцінюванні якісних ознак (органолептична оцінка) експериментальних зразків буквеними і числовими індексами, складовими «смакової карти», на тлі яких виписується загальна формула смаку певного зразка [88].

Контроль відхилень у масі. Виконують згідно з ДФУ 2.0, чинними наказами, інструкціями МОЗ України і п. 5.6.12-5.6.17 методичних рекомендацій «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [23, 10].

Визначення герметичності контейнера проводили за методикою ДФУ [23].

Визначення маси вмісту упаковки проводили за методикою ДФУ [23]. Маса вмісту контейнерів по 100,0 ополіскувача порожнини рота та мазі має бути від 97,0 до 103,0 г.

Розмір частинок дисперсної фази в експериментальних зразках мазі визначали методом оптичної мікроскопії ДФУ 2.0 (п. 2.9.37) за допомогою триокулярного цифрового usb-мікроскопа «NIKON DS-Fi1» (Японія) зі вбудованою камерою (об'єктив 40 X / 0,65 160 / 0.17; окуляр WD 0,56 із 100-кратним збільшенням). Діаметр дисперсних частинок визначали за програмою NIS-Elements L. [23].

Випробовування ефективності антимікробних консервантів ополіскувача порожнини рота проводили за методикою ДФУ 2.3 (п. 5.1.3) [23].

Для проведення випробування ефективності обраних антимікробних консервантів зразки інокулювали свіжовиготовленою суспензією з одним із тест-мікроорганізмів з мікробним навантаженням від 10^5 до 10^6 КУО у 1 мл зразка, ретельно перемішували для їх рівномірного розподілу в об'ємі зразка та зберігали за температури 20–25 °С у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції та через 14 і 28 діб з кожного зразка відбирали 1 мл

проби і визначали кількість життєздатних мікроорганізмів методом прямого висівання на чашки. Критерієм оцінки ефективності консерванта є зниження кількості життєздатних клітин тест-мікроорганізмів у препараті за певний період часу після його контамінації. За вимогами ДФУ, логарифм зниження кількості життєздатних клітин бактерій через 14 діб має становити не менше трьох, через 28 діб – не повинен збільшуватися; логарифм зниження кількості життєздатних клітин грибів через 14 діб має становити не менше одного, через 28 діб – не повинен збільшуватися. Антимікробну активність препарату усували шляхом розведення. Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів здійснювали для випробовуваних зразків препарату в розведенні 1 : 10 розчинником буферним розчином із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0 із 5 % полісорбату-80, 0,5 % лецитину та 0,1 % гістидину гідрохлориду. Випробовування показало, що метод поверхневого висівання з розведенням зразків типовим нейтралізуювальним розчинником відповідає критерію прийнятності та може використовуватись під час випробування ефективності антимікробних препаратів. Результати досліджень антимікробної ефективності консервантів у модельних зразках мазі наведено у розділі 4, у модельних зразках ополіскувача порожнини рота – у розділі 5.

Ідентифікація АФІ в екстракті густому, мазі.

Полісахариди визначали після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silicagel 60 фірми «Merk» з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70) порівняно з розчином суміші стандартних зразків фруктози (ФСЗ ДФУ, кат. номер М0260, серія 1) і глюкози (CAS 50-99-7). Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном у кислому середовищі.

Випробовуваний розчин. До 0,25 (1,00) г екстракту (мазі) додають 6 мл розчину 40 г / л сірчаної кислоти Р, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 90 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 (об / хв) протягом 10 хв, надосадову рідину переносять у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та фільтрують.

Розчин порівняння. 50 мг ФСЗДФУ фруктози і 50 мг ФСЗДФУ глюкози поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у воді та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки.

Пластика: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р. Пластину попередньо занурюють у розчин 0,3 % (м/об) натрію ацетату Р, висушують у потоці теплого повітря, а потім за температури 105 °С протягом 10–15 хв.

Рухома фаза: вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70).
Нанесення – 5 мкл, смугами 10 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обприскують сумішшю, приготованою у такий спосіб: 2 мл аніліну Р і 2 г дифеніламіну Р розчиняють у 100 мл метанолу Р, додають 15 мл фосфорної кислоти Р і перемішують; нагрівають за температури 130 °С протягом 10 хв та переглядають у денному світлі.

Визначення *флавоноїдів* проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27) за методикою ідентифікації нагідок настоянки [23].

Випробовуваний розчин. 0,25 (1,0) г екстракту густого (мазі) змішують з 10 мл метанолу Р, нагрівають на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують і фільтрують.

Розчин порівняння. 1,0 мг кофейної кислоти (ФСЗДФУ, ФСЗЄФ або РСЗ), 1,0 мг хлорогенової кислоти і 2,5 мг рутину (ФСЗДФУ, ФСЗЄФ або РСЗ) розчиняють у 10 мл метанолу.

Пластика: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р на алюмінієвій підкладці.

Рухома фаза: мурашина кислота безводна Р – вода Р – етилацетат Р (10 : 10 : 80).

Об'єм проб: 20 мкл випробовуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: за температури від 100 до 105 °С.

Виявлення: теплу пластинку обприскують розчином 10 г / л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім розчином 50 г / л макроголу 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Ефірні олії чайного дерева і журавця рожевого мазі ідентифікували методом ТШХ після вилучення з неї гептаном з використанням рухомої фази етилацетат – гептан (20 : 80).

Випробовуваний розчин. 0,05 (0,1) г екстракту (мазі) у 5 мл гептану Р.

Розчин порівняння. 30 мкл цинеолу Р, 60 мкл терпінен-4-олу Р і 10 мг α -терпінеолу розчиняють у 10 мл гептану Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: етилацетат Р – гептан Р (20 : 80).

Об'єм проб: 10 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: обприскують анісового альдегіду розчином Р, нагрівають за температури (100-105) °С протягом (5-10) хв до проявлення плям. Переглядають у денному світлі.

Для ідентифікації *дубильних речовин* використовували метод тонкошарової хроматографії з використанням рухомої фази вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5 : 10 : 85) порівняно зі стандартним зразком катехіну з детектуванням висушених пластинок анісовим альдегідом.

Випробовуваний розчин. 0,1 (0,5) г екстракту (мазі) розчиняють у 5 мл етанолу 40 %.

Розчин порівняння. 2,5 мг катехіну Р (серія LRAC5160), 2,5 мг фруктози Р (ФСЗ ДФУ, кат. номер M0260, серія 1) розчиняють у 2,5 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5 : 10 : 85).

Об'єм проби: на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушать у витяжний шафі).

Виявлення: обробляють анісового альдегіду розчином Р, нагрівають за температури (100-105) °С протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядають у денному світлі. Кількісне визначення АФІ в екстракті густому, мазі.

Полісахариди. Близько 1,0 (5,0) г (точна наважка) екстракту (мазі) поміщають у колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додають 75 мл води Р, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у мірну колбу місткістю 250 мл крізь 5 шарів марлі, попередньо змоченої водою. Екстрагування продовжують 3 порціями (по 50 мл кожна), води, потім 25 мл води, кожного разу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожну витяжку охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у ту саму мірну колбу. Фільтр промивають 10 мл етанолу (96 %) і доводять об'єм розчину водою до позначки. 25 мл одержаного розчину поміщають у центрифужну пробірку, додають 50 мл етанолу (96 %), перемішують, нагрівають на водяній бані за температури 30 °С протягом 5 хв, витримують протягом 1 год і центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрують у вакуумі за тиску від 13 до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16, попередньо висушений за температури (100-105) °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші вода – етанол (96 %) (1 : 2) і промивають 10 мл етанолу (96 %). Фільтр з осадом сушать на повітрі, потім висушують до постійної маси за температури (100-105) °С.

Сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид. Вихідний розчин. 0,5 (2,0) г екстракту (мазі) збовтують з 20 мл етанолу 70 %, фільтрують і фільтрат

випарюють на водяній бані до майже сухого залишку. До залишку додають 0,5 мл розчину 5 г / л гексаметилентетраміну Р, 15 мл ацетону Р, 1 мл хлористоводневої кислоти Р1. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують і фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 50 мл. Колбу місткістю 100 мл промивають 15 мл ацетону Р, промивну рідину фільтрують крізь той самий фільтр у ту саму мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном Р до 50 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр, і перемішують. 20 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води Р й екстрагують однією порцією 15 мл, а потім трьома порціями (по 10 мл кожна) етилацетату Р. Об'єднані етилацетатні витяжки поміщають у ділильну лійку, промивають двома порціями (по 50 мл кожна) води Р, фільтрують над 10 г натрію сульфату безводного Р у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину етилацетатом Р до 50 мл.

Випробовуваний розчин. До 10 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву Р і доводять розчином 5 % (об / об) оцтової кислоти льодяної Р у метанолі Р до об'єму 25,0 мл.

Компенсаційний розчин. 10 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об / об) оцтової кислоти льодяної Р у метанолі Р до об'єму 25 мл. Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину. Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Таніни, у перерахунку на пірогалол. Проведення операцій екстрагування та розведення здійснюють у захищеному від світла місці. 0,1 (0,5) г мазі поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають 150 мл води Р. Нагрівають протягом 30 хв на водяній бані, охолоджують під проточною водою та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскують водою Р, промивні води переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину водою Р до 250 мл. Дають осаду осісти, рідину фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидають перші 50 мл фільтрату.

Сума поліфенолів. 5 мл фільтрату доводять водою *P* до 25 мл. Суміш 2.0 мл одержаного розчину, 1 мл *фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву P* і 10 мл *води*. Доводять розчином 290 г / л *натрію карбонату P* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин *воду P*.

Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком. До 10 мл фільтрату додають 0,10 г *ФСЗ шкірного порошку* й енергійно струшують протягом 60 хв. Суміш фільтрують і доводять 5 мл фільтрату водою *P* до об'єму 25 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл *фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву P* і 10 мл *води P* і доводять розчином 290 г / л *натрію карбонату P* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин *воду очищену P*.

Стандартний розчин. Перед випробуванням 50,0 мг *пірогалолу P* розчиняють у *воді P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл *фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву P* і 10 мл *води P* доводять розчином 290 г / л *натрію карбонату P* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_3), використовуючи як компенсаційний розчин *воду P* [23].

Ефірна олія в мазі. 1,0 г мазі поміщають у круглодонну колбу місткістю 500 мл і додають 100 мл *води P*, переганяють, використовуючи холодильник, у ділильну лійку, на яку попередньо була нанесена позначка 50 мл. Перегонку припиняють, коли рівень дистиляту досягне позначки 50 мл. Холодильник обполіскують 10 мл *пентану P*. У дистиляті розчиняють достатню для одержання насиченого розчину кількість *натрію хлориду P*. Струшують із 3 порціями (по 20 мл кожна) *пентану P*. Об'єднані пентанові шари висушують, включаючи пентан, що використовували для обполіскування холодильника, над *натрію сульфатом безводним P* і фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка» у попередньо зважену круглодонну колбу місткістю 100 мл. Натрію сульфат

промивають декілька разів невеликими кількостями *пентану Р*. Пентан обережно видаляють за температури не вище 40 °С. Залишок висушують в ексикаторі над *фосфору (V) оксидом Р* і парафіном за атмосферного тиску і кімнатної температури протягом 2,5 год і зважують.

Аналіз основних БАР екстракту рідкого та ополіскувача порожнини рота «Фітогал».

Методика проведення ідентифікації речовин терпеноїдної будови методом тонкошарової хроматографії (2.2.27).

Випробовуваний розчин. 0,5 мл рідкого екстракту (ополіскувача) струшують із 2 мл етанолу (96 %) протягом 5 хв.

Розчин порівняння 1. 2,5 мкл цинеолу *Р* розчиняють у 2 мл етанолу (96 %).

Розчин порівняння 2. 25 мкл цинеолу *Р* і 25 мг борнеолу *Р* розчиняють у 20 мл етанолу (96 %) *Р*.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю *Р*.

Рухома фаза: етилацетат *Р* – толуол *Р* (5 : 95).

Об'єм проб: випробовуваний розчин – 10 мкл смугою; розчин порівняння 1 – 2,5 мкл смугою; розчин порівняння 2 – 5 мкл смугою.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: обприскують розчином 200 г / л *фосфорно-молібденової кислоти Р* в етанолі (96 %) *Р*, нагрівають за температури (100-105 °С) протягом 10 хв. Переглядають у денному світлі.

Методика ідентифікації флавоноїдів методом ТШХ.

Випробовуваний розчин. 0,5 мл рідкого екстракту (ополіскувача) розчиняють у 2 мл 70 % етанолу, фільтрують.

Розчин порівняння 1. 2,5 мг рутину *Р*, 1 мг хлорогенової кислоти *Р*, 1 мг кофейної кислоти *Р* розчиняють у 10 мл метанолу *Р*.

Розчин порівняння 2. 1 мг лютеоліну СЗ ДФУ та 1 мг гіперозиду СЗ ДФУ розчиняють у 10 мл метанолу *Р*.

Пластинка: ТШХ пластинка для ВЕТШХ (10 x 10).

Рухома фаза: етилацетат – мурашина кислота безводна – вода (15 : 1 : 1).

Об'єм проб: 5 мкл смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 8 см від лінії старту.

Пластинку виймають із камери та сушать за температури від 100 до 105 °С. Гарячу пластинку обприскують розчином 10 г / л аміноетилового етеру дифенілборної кислоти у метанолі Р, сушать па повітрі протягом 30 хв та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Методика ідентифікації полісахаридів методом ТШХ.

Випробовуваний розчин. До 1 мл рідкого екстракту (ополіскувача) додають 6 мл розчину 40 г / л сірчаної кислоти Р, нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 90 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 (об / хв) протягом 10 хв, надосадову рідину переносять у мірну колбу місткістю 10 мл, доводять об'єм розчину водою до позначки та фільтрують.

Розчин порівняння. 50 мг ФСЗДФУ фруктози і 50 мг ФСЗДФУ глюкози поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у воді та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р. Пластину попередньо занурюють у розчин 0,3 % (м / об) натрію ацетату Р, висушують у потоці теплого повітря, а потім за температури 105 °С протягом 10–15 хв.

Рухома фаза: вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70).
Нанесення: 5 мкл, смугами 10 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обприскують сумішшю, приготованою у такий спосіб: 2 мл аніліну Р і 2 г дифеніламіну Р розчиняють у 100 мл метанолу Р, додають 15 мл фосфорної кислоти Р і перемішують; нагрівають за температури 130 °С протягом 10 хв та переглядають у денному світлі.

Методика кількісного визначення суми ефірних олій. 10 мл рідкого екстракту (ополіскувача) поміщають у круглодонну колбу місткістю 500 мл

і додають 100 мл води Р, переганяють, використовуючи низхідний холодильник, у ділильну лійку, на яку попередньо була нанесена позначка 50 мл. Перегонку припиняють, коли рівень дистиляту досягне позначки 50 мл. Холодильник обполіскують 10 мл пентану Р. У дистиляті розчиняють достатню для одержання насиченого розчину кількість натрію хлориду Р. Струшують із 3 порціями (по 20 мл кожна) пентану Р. Об'єднані пентанові шари висушують, включаючи пентан, що використовували для обполіскування холодильника, над натрію сульфатом безводним Р і фільтрують крізь тампон із вати у попередньо зважену круглодонну колбу місткістю 100 мл. Натрію сульфат промивають декілька разів невеликими кількостями пентану Р. Пентан обережно видаляють за температури не вище 40 °С. Залишок висушують в ексікаторі над фосфору(У) оксидом Р і парафіном за атмосферного тиску та кімнатної температури протягом 2 год. Залишок зважують (ефірна олія).

Методика кількісного визначення суми речовин флавоноїдної будови.

Вихідний розчин. 5 мл рідкого екстракту (ополіскувача) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г / л гексаметилентетраміну Р, 7 мл хлористоводневої кислоти Р1 і 20 мл ацетону Р. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у мірну колбу місткістю 100 мл. Додають тампон із вати до залишку в круглодонну колбу та екстрагують двома порціями (по 20 мл кожна) ацетону, кожного разу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують до кімнатної температури. Одержану рідину фільтрують крізь тампон із вати, потім об'єднаний ацетоновий розчин фільтрують крізь фільтрувальний папір у мірну колбу та доводять об'єм розчину ацетоном до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води Р й екстрагують однією порцією 15 мл, а потім трьома порціями (по 10 мл кожна) етилацетату. Об'єднані етилацетатні екстракти поміщають у ділильну лійку, промивають двома порціями (по 50 мл кожна) води, фільтрують над 10,0 г натрію сульфату безводного у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину етилацетатом до 50 мл.

Випробовуваний розчин. До 10 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву Р і доводять розчином 5 % (об / об) оцтової кислоти льодяної Р у метанолі Р до об'єму 25 мл.

Компенсаційний розчин. 10 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об / об) оцтової кислоти льодяної Р у метанолі Р до об'єму 25 мл. Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Методика кількісного визначення суми полісахаридів. Близько 5,0 г (точна наважка) рідкого екстракту (ополіскувача) помішають у колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додають 75 мл води Р, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у мірну колбу місткістю 250 мл крізь 5 шарів марлі, попередньо змоченої водою. Екстрагування продовжують 3 порціями (по 50 мл кожна) води, потім 25 мл води, кожного разу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожну витяжку охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у ту саму мірну колбу. Фільтр промивають 10 мл етанолу (96 %) і доводять об'єм розчину водою до позначки. 25 мл одержаного розчину поміщають у центрифужну пробірку, додають 50 мл етанолу (96 %), перемішують, нагрівають на водяній бані за температури 30 °С протягом 5 хв, витримують протягом 1 год і центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрують у вакуумі за тиску від 13 до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16, попередньо висушений за температури (100-105) °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші вода – етанол (96 %) (1 : 2) і промивають 10 мл етанолу (96 %). Фільтр з осадом сушать на повітрі, потім висушують до постійної маси за температури (100-105) °С.

Дослідження експериментальних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота на мікробіологічну чистоту проводили згідно з методикою ДФУ 2.4 (п. 5.1.4) [23] на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом доц. О. С. Калужної.

Згідно з ДФУ 2.4 критерії прийнятності, що базуються на загальному числі аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загальному числі дріжджових та плісневих грибів (ТУМС), такі: ТАМС не має перевищувати 10^2 КУО / г, ТУМС – 10^1 КУО / г. Також проводили випробовування на відсутність *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* [23]. Результати досліджень наведено у розділі 6.

Дослідження дифузії у агар. Як індиферентне середовище для дифузії використовували агаровий гель. Визначення проводили на двох шарах поживного середовища у чашках Петрі. На нижній шар агар-агару (10 мл) встановлювали 3 металеві стерильні циліндри діаметром 8 та висотою 10 мм, навколо яких заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од. за шкалою McFarland). Після застигання стерильним пінцетом виймали циліндри і в чарунки вносили експериментальні зразки (0,3 мл).

Дослідження вивільнення БАР методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Дослідження вивільнення танінів у перерахунку на пірогалол у діалізаті визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 760 нм. Аналітичні проби відбирали кожні 15 хв протягом 1,5 год.

Визначення нешкідливості експериментальних зразків мазі та ополіскувача порожнини рота проводили на біологічній моделі монокультури клітин *Paramecium caudatum*, які мають малий життєвий цикл, високу швидкість розмноження, легко культивуються, що дозволяє відстежити їх реакцію на вплив препарату в кількох поколіннях за короткий час [76, 85]. Інфузорії вирощували в живильному середовищі Лозина-Лозинського за температури (22 ± 2) °С, використовуючи для живлення дріжджову суспензію.

Статистичне оброблення результатів експериментальних даних проводилося відповідно до вимог статей ДФУ 5.3. «Статистичний аналіз біологічних випробувань та кількісних визначень», 5.3.N. «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [23].

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну концепцію та розроблено дизайн проведення досліджень щодо наукового й експериментального обґрунтування технології зі створення, зокрема, і в умовах аптек мазі для лікування хейліту та ополіскувача порожнини рота для лікування галітозу.

2. Наведено стислу характеристику та властивості об'єктів дослідження – АФІ, проміжних продуктів і допоміжних речовин, що використовувались під час проведення досліджень.

3. Наведено та опрацьовано методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та математичних досліджень, що були застосовані у аналізі екстрактів та фармацевтичній розробці мазі і ополіскувача порожнини рота.

РОЗДІЛ 3

АКТУАЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНОЮ ФАРМАЦІЄЮ

ЕКСТРАКТІВ ЛІКАРСЬКИХ.

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

ОПТИМАЛЬНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКТІВ

Використання екстрактів, отриманих на основі ЛРС, як АФІ при розробленні ЛП, набуває все більшої актуальності.

Екстракти з рослинної сировини широко використовуються у різних галузях: фармацевтичній, медичній, парфумерно-косметичній, харчової промисловості. Завдяки їх хімічному складу виробники створюють продукти різної функціональної спрямованості і підвищеної харчової цінності, постійно розширюючи асортимент продукції природного походження [38, 57, 70, 136, 137].

Доцільність застосування лікарських засобів (ЛЗ) на основі природних сполук визначається низкою їх переваг перед синтетичними препаратами: природні речовини мають високу біологічну активність і добре засвоюються клітинами шкіри, оскільки володіють спорідненістю до них; водночас ускладнення під час їх використання виникають значно рідше, а сумарна лікувальна дія при цьому є ефективною; у кожній природній сполуці міститься багато різноманітних лікувальних і поживних речовин, що обумовлює їх багатоаспектний терапевтичний вплив на відміну від вузькоспрямованої дії синтетичних ліків.

ЛЗ на основі природних сполук можна використовувати як самостійно, так і у складі комплексної терапії захворювань; природні засоби діють більш м'яко і тривало, що забезпечує особливо високу ефективність їх застосування для лікування хронічних захворювань і профілактики рецидивів, тобто можна підтримувати задовільний стан пацієнта протягом тривалого часу без ризику накопичення побічних ефектів і ускладнень, тощо [49, 57, 70, 136, 137].

3.1 Загальний огляд, актуальність використання екстрактів лікарських у сучасній фармації

Дані детального аналізу ринку екстрактів щодо їх агрегатного стану, комплексності, гармонізації із ЄФ та як складової ЛП щодо фармакотерапевтичної дії і застосування, попри актуальність використання, не дуже докладні.

З огляду на те, що останнім часом зростає алергізація населення до синтетичних препаратів, яка спричинила підвищення інтересу до ЛЗ, виготовлених на основі БАС рослинного походження, цікаво було проаналізувати асортимент екстрактів лікарських на вітчизняному фармацевтичному ринку та їх застосування.

Сьогодні Україна підтримує курс на євроінтеграцію, що свідчить про прийняття та актуалізацію низки документів з питань виробництва та контролю якості ЛЗ промислового виробництва. Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками ініційовано внесення змін також і до нормативної бази, яка регулює виготовлення та контроль якості ЛЗ, виготовлених в аптеці.

Екстракти, гармонізовані з Європейською фармакопеею (ЄФ) та внесені в ДФУ, спосіб їх отримання та екстрагент, а також фармакотерапевтична дія і застосування [23, 116] наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Екстракти, гармонізовані з Європейською фармакопеею

Екстракт	Латинська назва	Спосіб отримання та екстрагент	Фармакотерапевтична дія та застосування
1	2	3	4
Артишоку листя екстракт сухий	Cynarae folii extractum siccum	Отримують з ЛРС підхожим методом, використовуючи гарячу воду (не менше 80 °C)	Стимулює жовчовиділення і регенерацію гепатоцитів, знижує рівень холестерину в крові, чинить сечогінну і гіполіпідемічну дію. Зменшує відчуття переповнення або розтягнення шлунка, усуває спазм. Сприяє виділенню з організму сечовини, креатиніну, а також токсинів (зокрема нітросполук, алкалоїдів)

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Беладони листя екст- ракт сухий, стандартизо- ваний	Belladonnae folii extractum siccum normatum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи етанол 70 %	Знеболювальна, протизапальна, спазмолітична, холінолітична дія. Послаблює спазм муску- латури та зменшує перисталь- тику кишківника
Болдо листя екстракт су- хий	Boldi folii extractum siccum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи гарячу воду (не менше 65 °C) або водно-спиртовий розчинник, що відпо- відає міцності етанолу 45–75 %	Протикашльова активність
Валеріани екстракт во- дний сухий	Valerianae extractum aquosum siccum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи гарячу воду (не менше 60 °C)	Зменшує збудливість централь- ної нервової системи
Валеріани екстракт во- дно-спирто- вий сухий	Valerianae extractum hydroalcoholic um siccum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи етанол 30–90 % або метанол 40–55 %	Нормалізація сну і функціональ- ного стану нервової та серцево- судинної системи у разі стресу, нервових і розумових наванта- жень, сезонних емоційних роз- ладів
Вітексу свя- щенного плодів екст- ракт сухий	Agni casti fructus extractum siccum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи етанол 40–80 %	У разі недостатності лактації, по- рушень менструального циклу; має сечогінну і подразливу дію
Гарпаго- фітуму ле- жачого екст- ракт сухий	Harpagophyti extractum siccum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи воду або водно-спиртовий роз- чин, що відповідає мі- цності етанолу не бі- льше 95 %	Протизапальна дія
Гінкго екст- ракт сухий, рафінований та кількісно визначений	Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum	Отримують з ЛРС під- хожим методом, вико- ристовуючи органічні розчинники та їхні су- міші з водою, фізичні стадії розділення	Покращує церебральний крово- обіг і постачання тканин мозку киснем та глюкозою. Чинить ан- тигіпоксичну й антиоксидантну дію, впливає на реологічні влас- тивості крові і мікроциркуля- цію, запобігає агрегації тромбо- цитів, покращує кровообіг у кін- цівках

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Глоду листя та квіток екстракт рідкий, кількісно визначений	Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum	Отримують з ЛРС підходящим способом, використовуючи етанол 30–70 %	У разі розладів серцевої діяльності, судинних неврозів, гіпертонічної хвороби тощо
Глоду листя та квіток екстракт сухий	Crataegi folii cum flore extractum siccum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи воду або водно-спиртовий розчинник, що відповідає міцності етанолу щонайменше 45 %	Покращує роботу серцевого м'яза, усуває порушення ритму серцевих скорочень, посилює кровообіг у коронарних судинах серця та головного мозку, нормалізує артеріальний тиск, підвищує чутливість міокарда до серцевих глікозидів, знижує проникність стінок кровоносних судин і капілярів, сприяє зниженню рівня холестерину в крові
Женьшеню екстракт сухий	Ginseng extractum siccum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи водно-спиртовий розчинник, відповідний міцності етанолу 35–90 %	Адаптогенна, метаболічна, біостимулювальна, протиблювотна, тонізувальна дія; стимулює апетит
Звіробою екстракт сухий, кількісно визначений	Hyperici herbae extractum siccum quantificatum	Отримують з ЛРС сировини підходящим методом, використовуючи етанол 50–80 % або метанол 50–80 %	Має в'язучу, протизапальну і трохи протимікробну дію, що сприяє регенерації тканин, помірно впливає на жовчовиділення, збуджує шлункову секрецію і ін.
Касії листя екстракт сухий, стандартизований	Sennae folii extractum siccum normatum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етанол 50–80 %	Проносна дія, підвищує моторну функцію кишечника, особливо товстого. У разі звичайних запорів перед хірургічним втручанням, післяопераційної атонії кишечника
Каскари екстракт сухий, стандартизований	Rhamni purshianae extractum siccum normatum	Отримують з ЛРС сировини підходящим методом, використовуючи киплячу воду або водно-спиртовий розчин, відповідний міцності етанолу 60 %	Проносна дія

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Крушини кори екстракт сухий, стандартизований	Frangulae corticis extractum siccum normatum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етанол 50–90 %	М'яка проносна дія, механізм якої полягає у посиленні перистальтики товстої кишки, без подразнення слизової оболонки і без впливу на тонкий кишківник
Маслини листя екстракт сухий	Oleae folii extractum siccum	Отримують з ЛРС сировини підходящим методом, використовуючи етанол 65–96 %	У разі гіперацидного гастриту, виразкової хвороби шлунка, жовчнокам'яної хвороби, отруєнь (вживають поперемінно з теплою водою і теплим молоком), як легкий проносний засіб у разі закріпів, як основа для лініментів та інших галенових препаратів і як розчинник для препаратів, які використовують у вигляді ін'єкцій (камфора, препарати статевих гормонів та їхніх аналогів тощо)
Меліси листя екстракт сухий	Melissae folii extractum siccum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи гарячу воду (не менше 70 °C) або водно-спиртовий розчин, відповідний міцності етанолу 70 %	Виявляє седативну, спазмолітичну, гіпотензивну, знеболювальну, протимікробну, антигістамінну, легку проносну, потогінну дію; регулює статеву діяльність та процеси травлення. Для лікування депресії, нервового перенапруження, мігреней, безсоння, гіпертонічної хвороби, тахікардії, бронхіальної астми, болісних менструацій
М'яти перцевої листя екстракт сухий	Menthae piperitae folii extractum siccum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етанол 30–50 % або гарячу воду (не менше 60 °C)	Підвищує секрецію травних залоз, збуджує апетит, пригнічує процеси гниття і бродіння у травному каналі, знижує тонус гладеньких м'язів кишківника, жовчно- та сечовивідних шляхів, підвищує виділення жовчі; седативна і слабка гіпотензивна дія
Пальми сереноа екстракт сухий	Serenoae repens extractum siccum	Отримують з висушених стиглих плодів. Вміст: мінімум 11 % від загальної кількості жирних кислот	Антиандрогенна, вазопротекторна дія, зменшує проникність судин

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Пасифлори квіток екстракт сухий	Passiflorae herbae extractum siccum	Отримують з ЛРС сировини підходящим методом, використовуючи етанол 40–90 %, метанол 60 % або ацетон 40 %	Знеболювальна, протизапальна, спазмолітична, протисудомна дія; покращує пам'ять, допомагає організму протистояти надмірному стресу і хронічній втомі, фізичним та емоційним перевантаженням. Захищає клітини ЦНС від дії вільних радикалів
Розторопші екстракт сухий, рафінований та стандартизований	Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етилацетат, ацетон або суміш ацетону та води, етанол або суміш етанолу та води, метанол або суміш етанолу та води як розчинник	Гепатопротекторна дія
Ромашки екстракт рідкий	Matricariae extractum fluidum	Отримують з ЛРС способом, підходящим для рідких екстрактів, використовуючи суміш розчин 10 % аміаку – вода – етанол 96 % (2,5 : 47,5 : 50)	Протизапальна, антисептична та спазмолітична дія, стимулює процеси загоювання шкіри та слизових оболонок, зменшує прояви алергічних реакцій
Стручкового перцю екстракт густий, стандартизований	Capsici extractum spissum normatum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етанол 80 %	Місцевоподразлива дія
Часнику порошок	Allii sativi bulbi pulvis	Звільнені від зовнішнього рогоподібного шару, різані, ліофілізовані або висушені за температури не вище 65 °C і здрібнені на порошок цибулинки	Противірусна дія. Передбачається імуностимулювальна і протиракова дія часникових препаратів
Чорниці плодів свіжих екстракт сухий, рафінований та стандартизований	Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatum et normatum	Отримують з ЛРС підходящим методом, використовуючи етанол 96 % або метанол (не менше 60 %)	Має в'язучу, антисептичну, протизапальну (діарея, ентероколіт), загальнозміцнювальну, детоксикаційну, полівітамінну, антианемічну, капілярозміцнювальну, антиоксидантну дію. Покращує мікроциркуляцію; показано у разі атеросклерозу та ін. захворювань

Як видно з даних табл. 3.1, на сьогодні 25 екстрактів, отриманих шляхом вилучення БАР з ЛРС різними екстрагентами, гармонізовані з ЄФ та внесені у ДФУ. З них 22 сухі, з-поміж яких 1 отриманий шляхом екстрагування водою очищеною, 11 – водно-спиртовим екстрагентом, 8 – екстраговані водно-спиртовим екстрагентом, стандартизовані та 1 – ліофілізований; 1 густий стандартизований; 2 рідкі, 1 з них кількісно визначений.

3.2 Аналіз асортименту екстрактів на фармацевтичному ринку України

Ми дослідили асортимент екстрактів лікарських на фармацевтичному ринку України станом на 01.01.2021 р., їх фармакотерапевтичну дію та застосування.

Аналіз асортименту препаратів проводився згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС ВООЗ [24]. Джерелами інформації були Компендіум 2020 – лікарські препарати та програмний комплекс щотижневика Аптека онлайн [1, 34, 47, 53].

Препарати екстрактів, присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку, їх агрегатний стан, виробник, вартість та наявність в аптеках наведено в додатку А.

Отже, як видно з даних табл. 3.2 (Додаток А), загалом вітчизняний фармацевтичний ринок налічує 18 ЛП, усі вони є рідкими. З-поміж усіх екстрактів, які зареєстровані в Україні, провідне місце (16 позицій) посідають українські виробники. Номенклатура імпортованих препаратів складається з 1 екстракту в'єтнамського та 1 швейцарського виробництва. Серед українських виробників найбільший сегмент ринку належить ПАТ «Лубнифарм» – 4 препарати: Ротокан випускається у флаконах місткістю 55 та 110 мл, а Алое екстракт, д/ін. по 1 мл № 10 в ампулах виробляють ПАТ «Лубнифарм» і ЗАТ «Дарниця»; Елеутерококу екстракт, по 50 мл у флаконі – ТОВ «Юніфарма» («Тернофарм») та агрофірма «Ян». Найбільш популярними за кількістю, знайденими в аптеках, є: Ротокан, по 55 мл у флаконі (знайдено в 941 аптеці); Алое екстракт, д/ін.

по 1 мл № 10 в ампулах, ЗАТ «Дарниця» (знайдено в 766 аптеках); Перцю водяного екстракт, по 25 мл у флаконі, ФФ «Віола» (знайдено в 443 аптеках); Елеутерококу екстракт, по 50 мл у флаконі, ФФ «Віола» (знайдено в 427 аптеках); Родіола екстракт, по 25 мл у флаконі, ПАТ «Біолік» (знайдено в 359 аптеках).

Результати проведеного аналізу ЛП з екстрактами, зокрема щодо виду ЛФ, складу та фармакотерапевтичної групи, наведено в Додатку А.

Як видно з даних табл. 3.3 (Додаток А), на вітчизняному фармацевтичному ринку присутні 19 препаратів з екстрактами. Найбільший сегмент ринку займають препарати у лікарській формі таблетки та капсули (по 7 найменувань), розчини оральні (2 найменування), краплі оральні (1 найменування), сиропи й порошок для орального розчину (по 1 найменуванню). Більшість ЛП, які містять екстракти, виготовляються українськими виробниками (близько 47 %), виробникам Німеччини, Франції та Швейцарії належать по 2 препарати, Іспанії, Болгарії, Словенії та Чехії – по 1 препарату. Більшість ЛП з цієї вибірки є снодійними та заспокійливими засобами (55 %), а також засобами, що застосовуються у терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів і покращують процеси травлення та функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

3.3 Дослідження з обґрунтування складу та розроблення технології екстракту для лікування хейліту

3.3.1 Дослідження з обґрунтування складу екстракту для застосування у терапії хейліту

Фармацевтичний ринок топічних м'яких ЛЗ для терапії хейліту здебільшого представлений пом'якшувальними та захисними засобами на основі цинку оксиду, суміші вуглеводнів та жирів, препаратів карбаміду, саліцилової кислоти, гліцерину тощо. Інші препарати, що сприяють загоюванню уражень шкіри, містять декспантенол, метилурацил, цинку гіалуронат, протеолітичні

ферменти. Асортимент ЛЗ на основі природної сировини представлений недостатньо, частіше вони містять прополіс, витяжки БАР з каланхое, нагідок, живокосту [34]. Проте в симптоматичному лікуванні через мультисимптомність хейліту найчастіше рекомендують застосовувати багатокомпонентні ЛЗ, які чинять комплексну дію: стимулюють регенерацію тканин і процеси епітелізації, мають протинабрякову та протизапальну дію.

Хейліт може бути викликаний різними причинами, які необхідно визначити для його правильної фармакотерапії. Лікування хейліту залежить від етіології і має бути комплексним: санація осередку інфекції в порожнині рота, місцева терапія із застосуванням знеболювальних, антисептичних, протизапальних, протисвербіжних, епітелізуювальних та вітамінних ЛЗ [64, 138].

Враховуючи відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів специфічної дії, призначених для лікування хейліту, з метою розширення асортименту вітчизняних конкурентоспроможних фітопрепаратів було проведено теоретичні та експериментальні дослідження з розроблення складу і технології фітокомплексу для застосування у терапії хейліту.

Для обґрунтування складу фітокомплексу враховували необхідність багатоаспектної, комплексної дії інгредієнтів: антибактеріальна, антифунгальна, протизапальна, що стимулювала б регенерацію тканин і процеси епітелізації, кровоспинна.

Через переважну роль у патогенезі хейліту таких мікроорганізмів, як стрептококи, стафілококи та гриби роду *Candida*, у виборі рослинного компоненту в складі фітокомплексу керувались найвищими показниками антимікробної активності щодо цих мікроорганізмів. На першому етапі досліджень проводили скринінг антимікробних властивостей низки ЛРС (розд. 1) кожного з рослинних об'єктів окремо, далі – оцінювали антимікробні властивості фітокомплексів з різним співвідношенням рослинних об'єктів у складі багатокомпонентних водних екстрактів. Антимікробну активність зразків оцінювали методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» на загальноприйнятних для таких досліджень тест-штамах: *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885-653 (розд. 2).

Результати проведеного скринінгу антимікробних властивостей обраної ЛРС показав, що зразки мають антимікробну дію на досліджувані тест-штами (низьку або середню) – діаметри зон затримки росту тест-штамів навколо лунки були в межах 10,4–24,4 мм.

Найвищу антибактеріальну активність до *S. aureus* виявили водні витяжки лопуха великого коренів ($21,2 \pm 0,6$ мм), дуба кори ($16,5 \pm 0,8$ мм), нагідок лікарських квітки ($15,8 \pm 0,6$ мм), шавлії лікарської листя ($13,7 \pm 0,5$ мм); до *E. coli* – дуба кори ($19,1 \pm 0,5$ мм), лопуха великого корені ($18,9 \pm 0,4$ мм), нагідок лікарських квітки ($12,8 \pm 0,5$ мм); до *B. subtilis* – лопуха великого корені ($23,5 \pm 0,4$ мм), дуба кори ($22,8 \pm 0,7$ мм), нагідок лікарських квітки ($14,5 \pm 0,8$ мм). Інші експериментальні зразки виявляли нижчу активність до бактеріальних тест-штамів.

Найвищу антигрибкову активність мали такі водні витяжки: лопуха великого корені ($21,1 \pm 0,7$ мм), дуба кори ($18,7 \pm 0,4$ мм), нагідок лікарських квітки ($15,8 \pm 0,6$ мм), шавлії лікарської листя ($12,5 \pm 0,5$ мм) та оману високого кореневищ і коренів ($11,8 \pm 0,6$ мм).

Отже, перспективними для створення такого фітокомплексу могла бути ЛРС лопуха великого коренів, дуба звичайного кори, нагідок лікарських квіток [4, 5, 77, 78, 109, 126].

Відомо, що сировина лопуха великого кореню зменшує розвиток запальних процесів, стримує процеси перекисного окиснення ліпідів, нормалізує антиоксидантно-прооксидантний баланс в організмі, усуваючи прояви запального процесу [15, 78, 126, 131].

Сировина дуба звичайного кори завдяки високому вмісту дубильних речовин, має протизапальну, антимікробну, в'язучу дію, а завдяки в'язучій дії усуває контамінацію хвороботворних бактерій на ураженій ділянці, перешкоджаючи виникненню вторинної інфекції [147].

Сировина нагідок має протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну дію, прискорює процеси регенерації та епітелізації тканин завдяки наявності в

хімічному складі флавоноїдів, сапонінів, смолистих та дубильних речовин, інуліну та ін. [109].

Концентрацію інгредієнтів підбирали, ґрунтуючись на даних літератури та попередніх випробуваннях з подальшими експериментальними мікробіологічними дослідженнями [9, 111].

Для обґрунтування кількісного вмісту рослинних компонентів у складі екстракту отримували водні витяжки і досліджували антимікробну активність зразків у їх різному співвідношенні (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Склад експериментальних зразків фітокомплексу

Екстракт багатокон- токомпонент- ний водний	№ експериментального зразка фітокомплексу									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Вміст рослинного компонента у витяжці (частини)									
Лопуха великого корені	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Дуба кора	1	1	1,5	1	2	1	2	1,5	2	–
Нагідок лікарських квітки	1	1	1	1,5	1	2	1,5	2	–	2

У попередніх дослідженнях щодо комбінацій співвідношення вмісту лопуха великого та дуба кори від 1 до 5 у складі багатоконпонентного екстракту відмічалась тенденція до збільшення антимікробної активності у разі вмісту лопуха у кількості 5 частин і відсутності збільшення активності у разі збільшення кори дуба у складі фітокомплексу, тому до складу модельних зразків фітокомплексу (табл. 3.4) лопуха великого корені було уведено у кількості 5 частин, а інших компонентів – до 2 частин. Для порівняння зразок № 1 містив співвідношення компонентів 1 : 1 : 1.

Результати антимікробної активності експериментальних зразків фітокомплексу наведено у табл. 3.5.

**Результати антимікробної активності експериментальних зразків
фітокомплексу**

№ зразка	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	18,9 ± 0,6	16,1 ± 0,6	19,5 ± 0,9	18,2 ± 0,7
2	20,2 ± 0,5	18,1 ± 0,5	22,5 ± 0,1	18,9 ± 0,5
3	20,0 ± 0,1	18,5 ± 0,4	19,0 ± 0,5	18,5 ± 0,5
4	23,2 ± 0,6	18,9 ± 0,5	24,1 ± 0,4	19,5 ± 0,6
5	18,7 ± 0,4	18,0 ± 0,1	22,7 ± 0,5	19,1 ± 0,2
6	23,4 ± 0,5	18,5 ± 0,5	24,0 ± 0,2	19,6 ± 0,6
7	22,4 ± 0,5	18,9 ± 0,4	22,5 ± 0,8	19,5 ± 0,5
8	20,7 ± 0,1	18,5 ± 0,5	19,8 ± 0,1	18,8 ± 0,4
9	20,4 ± 0,5	18,5 ± 0,2	22,0 ± 0,5	18,0 ± 0,8
10	23,2 ± 0,5	18,5 ± 0,7	24,0 ± 0,4	19,0 ± 0,5

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Результати табл. 3.5 показали, що всі зразки фітокомплексу із вмістом лопуха коренів 5 частин (зразки № 2-10) мають вищі показники антимікробної активності. Збільшення вмісту дуба кори до 1,5 та 2 частин (зразки № 3, 5, 7, 9) не приводило до збільшення антимікробної активності порівняно зі зразком із вмістом екстракту 1 частина (зразок № 2), у деяких випадках відмічалась тенденція до її послаблення. Збільшення вмісту нагідок лікарських квіток до 1,5 частини (зразки № 4 та 7) приводило до посилення антимікробної активності, а у разі збільшення цього компонента до 2 частин спостерігалась або відсутність посилення антимікробної активності, або її послаблення.

За результатами цієї серії досліджень визначення антибактеріальної та антифунгальної активності зразків фітокомплексу найкращим вважається зразок № 4 зі співвідношенням компонентів у складі багатокомпонентного екстракту – лопуха великого корені : дуба кора : нагідок лікарських квітки 5 : 1 : 1,5 відповідно.

Отже, поєднання БАС з рослинної сировини дозволило створити багатокомпонентний екстракт «Фітол», де компоненти потенціювали б терапевтичний ефект один одного у терапії хейлітів, а ризик виникнення побічної дії був би незначним.

3.3.2 Дослідження з отримання водного густого екстракту для застосування у терапії хейліту

Вибір методу екстракції залежить від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості БАР, що планується вилучати. Метод екстракції має дозволити максимально виснажити сировину, бути швидким, простим, економічним, екологічним і відтворюваним. У медичній практиці більшість фітопрепаратів запропоновані у вигляді рідких лікарських форм: настойок, екстрактів та водних витяжок.

Екстракція водою призводить до зниження експлуатаційних витрат, оскільки вода є дешевшим екстрагентом порівняно з органічним розчинником. З нею також порівняно легше працювати і вона становить відносно меншу екологічну небезпеку [140].

У роботі використовували ЛРС, яка відповідає вимогам нормативної документації [51].

Враховуючи важливість ступеня подрібнення сировини під час екстракції, ми визначали її дисперсність. Кількісні характеристики фракційного складу ЛРС наведено у табл. 3.6.

Дані, наведені в табл. 3.6, свідчать, що фітокомпозиція має полідисперсний, але досить однорідний склад, який буде забезпечувати рівномірність перебігу процесу екстрагування БАР із рослинної сировини. Близько 50 % кожного виду подрібненої сировини складають фракції з розміром частинок від 3,5 до 0,16 мм. Подрібнені корені лопуха та кора дуба мають найбільшу кількість частинок у фракціях з розмірами від 3,5 до 2 мм, а квітки нагідок – у фракціях 0,6–0,16 мм.

Результати ситового аналізу рослинної сировини

Розмір частинок фракцій, мм	Фракційний склад подрібненої ЛРС, %		
	кора дуба	корені лопуха	квітки нагідок
7,0-5,0	3,13	3,90	2,23
5,0-3,5	10,44	4,94	4,58
3,5-2,0	37,39	36,43	15,38
2,0-1,0	33,76	27,14	20,32
1,0-0,6	7,50	15,63	21,29
0,6-0,16	5,45	9,24	30,27
Менше 0,16	2,33	2,62	5,26

Оскільки на процес екстракції також впливають інші технологічні показники рослинної сировини, а технологія виготовлення препаратів на основі ЛРС вимагає індивідуального підходу, особливо враховуючи те, що досліджувана фітокомпозиція є багатокомпонентною та відрізняється за своєю гістологічною природою, ми вивчили низку її технологічних властивостей (насіпний об'єм, насипну густину, здатність до усадки, вміст вологи, коефіцієнт набухання, коефіцієнт поглинання екстрагенту (води очищеної), екстрактивні речовини, загальна зола, плинність, кут природного укусу).

Визначення вологості (втрата в масі під час висушування) сировини фітокомпозиції проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32 [23].

Коефіцієнт поглинання (Кп) визначали шляхом екстрагування сировини фітокомпозиції водою очищеною протягом 8 год.

Визначення показника набухання (Кн) проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.8.4 [23] й обчислювали за формулою (3.1):

$$K_n = (V_1 - V_2) : a, \quad (3.1)$$

де V_1 – об'єм водної витяжки, який необхідно отримати, мл;

V_2 – об'єм водної витяжки, отриманий в експерименті, мл;

a – наважка фітокомпозиції, г.

Проводили три випробування. Середнє значення коефіцієнта набухання фітокомпозиції після 8 год настоювання становить 3,31.

Показник загальної золи сировини фітокомпозиції визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.4.16 [23].

Екстрактивні речовини сировини фітокомпозиції визначали за ДФУ [23].

Результати визначення технологічних властивостей вологості, коефіцієнтів набухання та поглинання екстрагенту, екстрактивних речовин, загальної золи, плинності, кута природного укусу сировини фітокомпозиції наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Результати визначення технологічних властивостей
сировини фітокомпозиції (n = 5)**

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	Мл	$145,00 \pm 1,65$
Насипний об'єм після усадки, V_{10}	Мл	$138,20 \pm 1,70$
Насипний об'єм після усадки, V_{500}	Мл	$125,40 \pm 2,20$
Насипний об'єм після усадки, V_{1250}	Мл	$120,00 \pm 2,10$
Здатність до усадки, $V_0 - V_{1250}$	Мл	25,00
Насипна густина до усадки, m / V_0	г / мл	$0,224 \pm 0,04$
Насипна густина після усадки, m / V_{1250}	г / мл	$0,241 \pm 0,05$
Вологість	%	$8,50 \pm 0,27$
Коефіцієнт набухання (Кн) у воді Р	–	$3,45 \pm 0,11$
Коефіцієнт поглинання (Кп) у воді Р	–	$2,15 \pm 0,06$
Зола загальна	%	$8,16 \pm 0,13$
Екстрактивні речовини	%	$28,65 \pm 0,27$
Плинність	с / 100 г	$19,26 \pm 0,51$
Кут природного укусу	–	$39,5 \pm 0,7$

За результатами табл. 3.7, насипний об'єм фітокомпозиції після усадки зменшився на 25,0 % (зі 145 до 120 мл), насипна густина після усадки зросла з 0,224 до 0,241 г / мл.

Далі дослідили та розраховували об'єм, який буде займати ЛРС у перколяторі після набухання, та об'єми екстрагенту, що залишається в шроті після

зливання екстракту, і екстрагенту, необхідного для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина : готовий продукт.

У процесі дослідження використали лабораторний перколятор об'ємом 1,9 дм³, діаметром 90 мм та висотою 300 мм. Маса рослинної сировини, завантаженої у перколятор, становила 0,3 кг.

Об'єм, який буде займати суха рослинна сировина досліджуваної фітокомпозиції у перколяторі, визначали за формулою (3.2):

$$V_{\text{сир.перк.}} = M / \rho_{\text{нас.}}, \quad (3.2)$$

де $V_{\text{сир.перк.}}$ – об'єм, який буде займати сировина в перколяторі після набування, мл;

M – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$\rho_{\text{нас.}}$ – насипна густина сировини, г / мл;

$$V_{\text{сир.перк.}} = 0,3 / 0,241 = 1,24 \text{ л.}$$

Тобто, досліджувана сировина займе 65 % від загального об'єму перколятора.

З метою отримання дзеркала над сировиною фітокомпозиції у перколяторі у загальній кількості екстрагенту, окрім об'ємів, які поглинаються сировиною та витрачаються на її змочування, визначали й об'єм для його отримання, для чого використовували формулу визначення площі циліндра:

$$V_{\text{дзеркала}} = \pi \cdot r^2 \cdot h, \quad (3.3)$$

де V – об'єм екстрагенту для отримання дзеркала висотою 50 мм;

r – радіус перколятора;

h – висота дзеркала над шаром сировини.

Об'єм екстрагенту над сировиною становить:

$$V_{\text{дзеркала}} = 3,14 \cdot 45^2 \cdot 50 = 0,32 \text{ л.}$$

Об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, обчислювали за формулою (3.4):

$$V_{\text{екс.шпр.}} = M \cdot K_{\text{п}}, \quad (3.4)$$

де $V_{\text{екс. шпр.}}$ – об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;

M – маса завантаженої в перколятор сировини фітокомпозиції, г;

$K_{\text{п}}$ – коефіцієнт поглинання сировини фітокомпозиції.

$$V_{\text{екс.шпр.}} = 0,3 \cdot 2,15 = 0,645 \text{ л.}$$

Оскільки коефіцієнт поглинання інтегровано в показник набухання сировини, визначений об'єм, поглинутий сировиною, не впливає на розрахунок кількості екстрагенту, потрібного для заповнення перколятора.

Тобто, загальний об'єм екстрагенту становить:

$$V_{\text{екстр.}} = M \cdot K_{\text{н}} + V_{\text{дзеркала}} = 0,3 \cdot 3,45 + 0,32 = 1,36 \text{ л.}$$

Результати розрахунків технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування сировини фітокомпозиції водою очищеною наведено у табл. 3.8.

Таблиця 3.8

**Результати розрахунків оптимального співвідношення сировини
фітокомпозиції та води очищеної**

Екстрагент	Маса сировини (М)	Насипна густина збору після усадки ($\rho_{\text{нас.}}$)	$K_{\text{н}}$	Необхідна мінімальна кількість екстрагенту (V)	Співвідношення сировина : екстрагент
Вода очищена	0,3 кг	0,241 г / см ³	3,45	1,36 л	1 : 4

Отже, визначені показники є якісними параметрами технології, необхідні для проведення розрахунків критичних меж завантаження екстрактора, визначення кількості екстрагенту, добору транспортувальних і дозувальних засобів та процесу отримання екстракту з розробленої фітокомпозиції.

Рослинна сировина, яка входить до складу фітокомпозиції, містить більшість гідрофільних водорозчинних БАР, з-поміж яких полісахариди, дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди, сапоніни та ін. Тому, вибираючи екстрагент для отримання густого екстракту, ми зупинились на воді очищеній.

У подальших дослідженнях нам було необхідно визначити оптимальні параметри екстракції і передусім вплив таких фармацевтичних чинників, як час екстракції сировини фітокомпозиції та кількість ступенів екстракції.

Для оцінювання повноти й ефективності екстракції визначали вміст екстрактивних речовин у водній витяжці та суми полісахаридів (методики наведені у розділі 2).

Для одержання витяжок використовували метод дробної мацерації, зі співвідношенням сировина – готовий продукт 1 : 10. 300,0 г сировини фітокомпозиції поміщали у перколятор, заливали водою очищеною кімнатної температури з урахуванням коефіцієнтів набухання та поглинання і проводили екстракцію за температури 95-100 °С.

Динаміку виходу полісахаридів і сухого залишку спостерігали протягом 2 год з відбором проб кожні 15 хв (рис. 3.1).

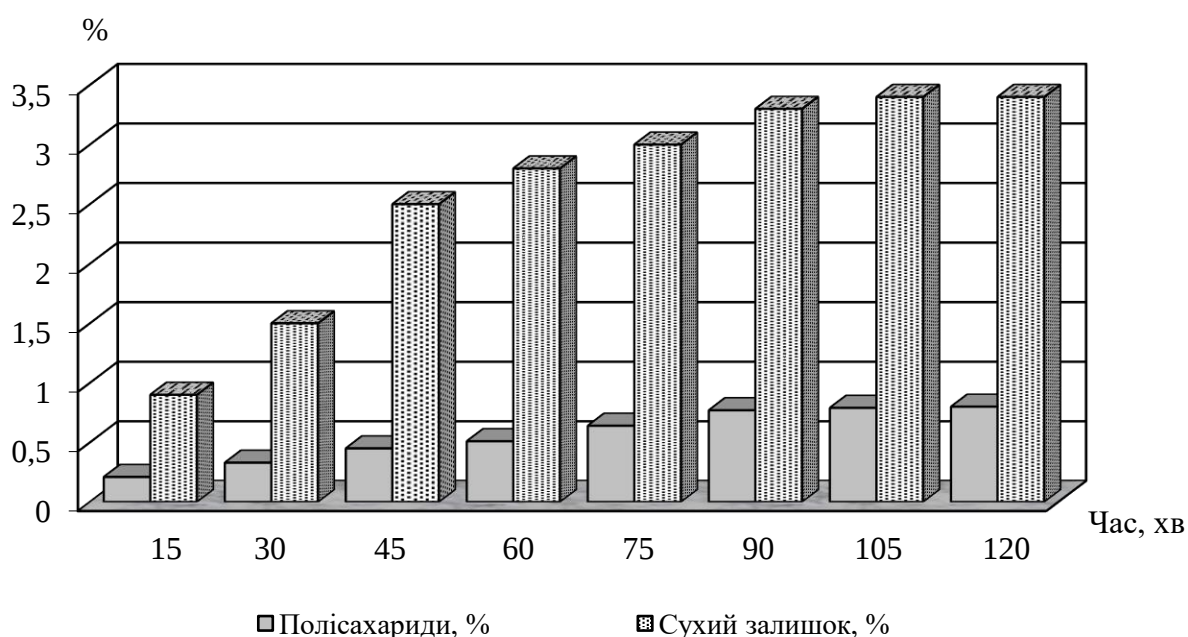


Рис. 3.1 Діаграми залежності вмісту полісахаридів та сухого залишку у водному екстракті від часу екстрагування

Як видно з рис. 3.1, вміст екстрактивних речовин у витяжці поступово зростає і стає майже незмінним після 90 хв екстрагування, концентрація полісахаридів у витяжці активно зростає перші 45-60 хв настоювання і досягає сталого значення через 1,5 години. Так, ми можемо вважати, що 90 хв є оптимальним часом екстракції для досліджуваної фітокомпозиції.

Оскільки ремацерація є більш ефективним методом [12, 74], ми визначали кількість ступенів екстракції, що має забезпечити максимальне виснаження рослинної сировини з урахуванням таких критеріїв, як ефективність, час, витрати. Мінімальна кількість екстрагенту для першого ступеня, що забезпечує отримання «дзеркала», щодо сировини становить 4 : 1, на наступних ступенях екстракції співвідношення можна зменшити до 2,5 : 1. Проводили чотирикратну ремацерацію фітокомпозиції, протягом 90 хв за температури (95-100) °С. У кожній порції екстракту визначали сухий залишок, вміст суми полісахаридів та суми флавоноїдів. Результати визначення наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Вміст БАР у водному екстракті залежно від ступеня екстракції

Показник	Ступінь екстракції			
	1	2	3	4
Сухий залишок, %	3,63	1,42	0,95	0,31
Флавоноїди, %	0,09	0,06	0,05	0,01
Полісахариди, %	1,15	0,72	0,52	0,16

З отриманих результатів (табл. 3.9) видно, що ефективними є перші три ступені екстракції, на яких відбувається інтенсивний вихід як окремих груп БАР, так і екстрактивних речовин загалом. Витяжка, отримана після 4 ступеня екстракції, містить вкрай незначні концентрації полісахаридів та флавоноїдів, показник сухого залишку становить 0,31 %. Тобто триступенева ремацерація із загальним співвідношенням сировина : готовий екстракт 1 : 10 забезпечує максимальне виснаження рослинної сировини фітокомпозиції.

Для отримання густого екстракту водні витяжки об'єднували, відстоювали, фільтрували, після чого згущували до залишкової вологості 20-25 % на лабораторному роторно-плівковому випарювачі.

На основі проведених досліджень було розроблено технологічний процес отримання сумарного густого екстракту з фітокомпозиції під умовною назвою «Фітол» та складено його технологічну схему (рис. 3.2).

Технологія отримання проміжного продукту – сумарного водного густого екстракту «Фітол» складається з таких стадій.

Підготовка виробництва складається з процедур підготовки повітря, виробничих приміщень та обладнання, дезінфекційної обробки й ультрафіолетового опромінення поверхонь приміщень відповідно до затверджених стандартних робочих методик (СРМ). Технологічний процес отримання екстракту густого здійснюється за затвердженою рецептурою і технологічними інструкціями.

Стадія 1. Підготовка рослинної сировини

Для виробництва багатокомпонентного екстракту використовують ЛРС, що відповідає вимогам специфікації, пройшла попередній вхідний контроль і має відповідні протоколи. Розтарювання, подрібнення та зважування сировини проводять згідно із СРМ. Подрібнення рослинної сировини проводять на млині роторному ножовому РМ-250 та центровому МЦ-1, після чого її знепилюють шляхом просіювання на віброситі з розміром отворів 0,16 мм. Подрібнену та знепилену рослинну сировину передають на стадію 2.

Стадія 2. Приготування збору рослинної сировини

Подрібнену рослинну сировину зі стадії 1 завантажують у змішувач і перемішують протягом (15 ± 5) хв зі швидкістю 20 об / хв. Отриманий збір самопливом вивантажують у пересувні збірники і передають на стадію 3.

Стадія 3. Одержання водного екстракту

В екстрактор з паровою оболонкою завантажують рослинний збір зі стадії 2. Для екстрагування використовують воду очищену, отриману зі стадії 1, яку беруть з урахуванням коефіцієнта водопоглинання фітокомпозиції. Сировину заливають водою до отримання «дзеркала» й екстрагують протягом (90 ± 5) хв за температури 95-100 °С. Після закінчення часу екстрагування через випускний кран відбору екстрактора зливають отриману витяжку в збірник.

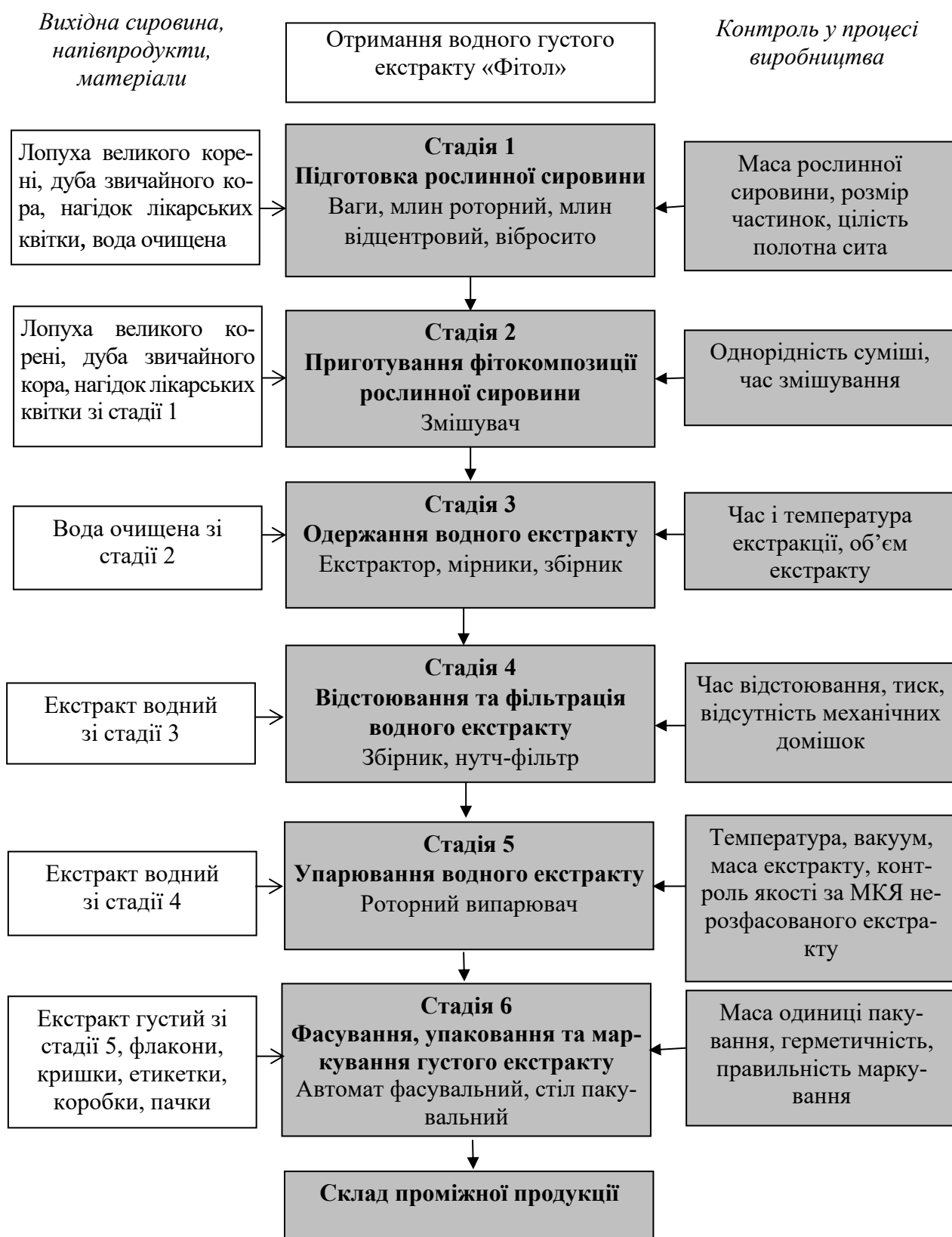


Рис. 3.2 Схема технологічного процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного густого екстракту «Фітол»

Сировину, що залишилась в екстракторі, заливають другою частиною води очищеної та проводять екстрагування з дотриманням вищевказаних параметрів. Після зливу отриманого водного екстракту сировину заливають третьою частиною води очищеної з урахуванням загального співвідношення сировина : готовий екстракт (1 : 10) та екстрагують з дотриманням вищевказаних параметрів. Після закінчення часу екстрагування через випускний кран відбору екстрактора зливають отриману витяжку в збірник. Визначають загальний об'єм водного екстракту і передають на стадію 4. Після охолодження екстрактора шрот вивантажують і передають на утилізацію.

Стадія 4. Відстоювання та фільтрація водного екстракту

Водний рідкий екстракт зі стадії 3 поміщають у ємність для відстоювання і витримують за температури $(10 \pm 2) ^\circ\text{C}$ протягом 8-10 год. Після відстоювання екстракт фільтрують крізь нутч-фільтр патронного типу на основі поліпропілену. Профільтрований екстракт зберігають у герметично закритих пластмасових збірниках, кожен збірник повинен мати ідентифікаційну етикетку.

Стадія 5. Упарювання водного екстракту

Упарювання сумарного водного екстракту зі стадії 4 проводять у роторному вакуум-випарному апараті за температури $(75 \pm 5) ^\circ\text{C}$ за умови розрідження 0,8-0,7 МПа. Ступінь упарювання контролюють візуально за об'ємом конденсату води.

В отриманому сумарному густому екстракті відбирають пробу на аналіз вмісту вологи. Відбирають пробу профільтрованого екстракту та передають на контроль до лабораторії відділу технологічного контролю згідно з проектом МКЯ на проміжну продукцію «Густий екстракт «Фітол» нерозфасований». Після отримання позитивних результатів аналізу екстракт передають на стадію 6 для фасування, упакування та маркування отриманого продукту.

Стадія 6. Фасування, упакування та маркування густого екстракту

Фасування отриманого зі стадії 5 густого екстракту проводять у широкогорлі контейнери, які щільно закриваються на автоматичній лінії фасування.

Упакований і промаркований екстракт «Фітол» передають на склад проміжної продукції.

Далі проводили дослідження з визначення якісного та кількісного вмісту АФІ в отриманому сумарному густому екстракті. Методики дослідження наведено у розділі 2.

3.3.3 Аналіз вмісту біологічно активних речовин та розроблення специфікації на проміжний продукт – сумарний густий екстракт

Екстракти – сумарні препарати, які одержують шляхом екстрагування ЛРС і є концентрованими витяжками, що містять суму БАР. Вміст БАР залежить від таких чинників, як сировина, що входить до складу екстракту, екстрагент, час екстрагування тощо [83].

Визначення основних БАР в отриманому сумарному густому екстракті «Фітол» проводили методом тонкошарової хроматографії, використовуючи пластинки із шаром силікагелю F₂₅₄P. Методики досліджень наведено у розділі 2.

З даних наукової літератури відомо, що у водній фракції сумарного екстракту, отриманого з такої ЛРС, як корені лопуха великого (*Arctium lappa* L.), кора дуба звичайного (*Quercus robur* L.), квітки нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.), можуть знаходитись фруктан типу інуліну зі ступенем полімеризації 20-24 з перспективними функціональними властивостями [Phytochemical Composition], дубильні речовини, каротиноїди, смоли, слиз, гіркоти (календен), флавоноїди, саліцилова і яблучна кислоти, тритерпенові глікозиди, сапонін, фітонциди тощо [23].

Катехіни кори дуба ідентифікували хімічним методом реакцією з розчином ваніліну в хлористоводневій кислоті. До 0,1 г екстракту додавали 10 мл етанолу (30 %), нагрівали суміш зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджували і фільтрували. До 1 мл одержаного розчину додавали 2 мл розчину 10 г / л ваніліну в хлористоводневій кислоті; з'являється червоне забарвлення (катехіни).

Ідентифікацію основних груп БАР сумарного екстракту проводили методом ТШХ. Полісахариди визначали після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silicagel 60 фірми «Merk» з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70) порівняно з розчином суміші стандартних зразків фруктози (ФСЗДФУ, кат. номер M0260, серія 1) і глюкози (CAS 50-99-7). Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном у кислому середовищі.

Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації *полісахаридів* сумарного водного густого екстракту, наведена на рис. 3.3.

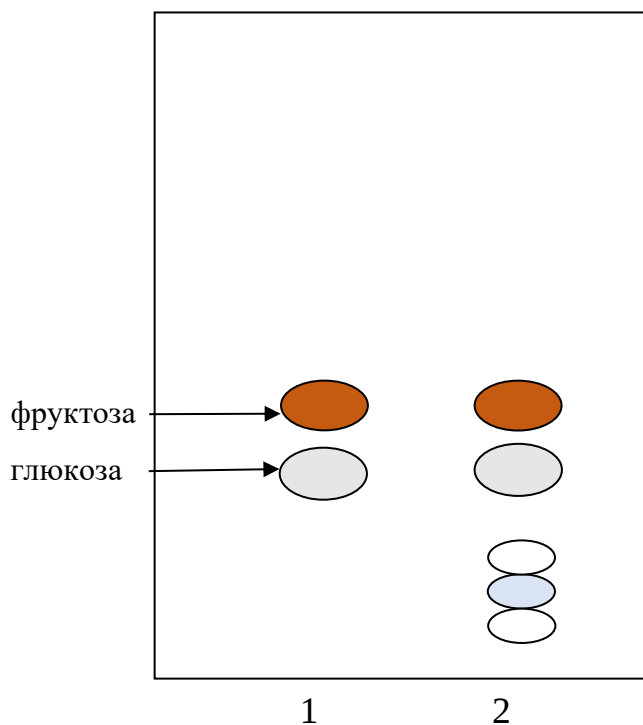


Рис. 3.3 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації полісахаридів у сумарному густому екстракті «Фітол»: 1 – розчин порівняння (ФСЗ фруктози і глюкози); 2 – випробуваний розчин екстракту «Фітол»

Як видно з рис. 3.3, на хроматограмі випробовуваного розчину виявилися зони: світло-сіра флуоресційна зона на рівні зони глюкози на хроматограмі розчину порівняння; безпосередньо вище неї – темно-коричнева флуоресційна зона, що відповідає зоні фруктози на хроматограмі розчину порівняння.

Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації суми флавоноїдів сумарного водного густого екстракту, наведена на рис. 3.4.

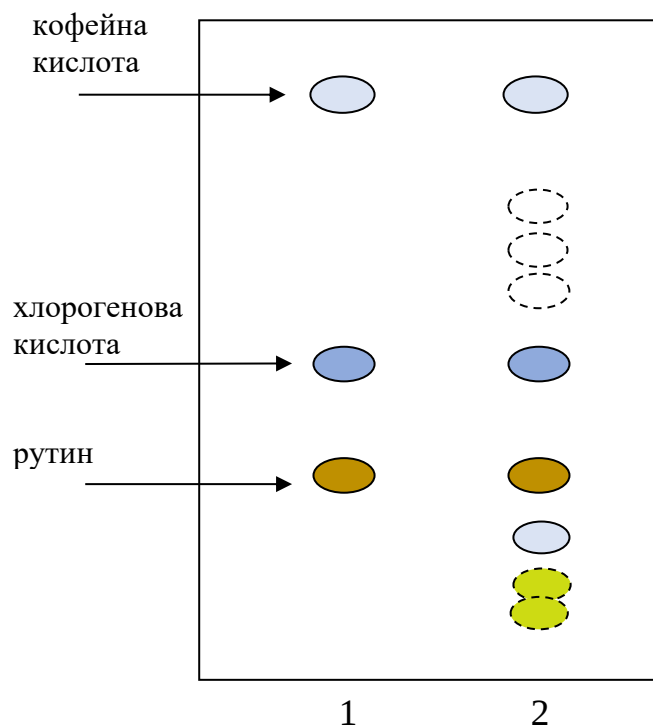


Рис. 3.4 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин флавоноїдної природи у сумарному густому екстракті «Фітол»: 1 – розчин порівняння (РСЗ рутину, хлорогенової та кофейної кислот); 2 – випробовуваний розчин екстракту «Фітол»

Як видно з рис. 3.4, на хроматограмі випробовуваного розчину проявилися зони: жовтаво-коричнева флуоресційна зона на рівні зони рутину на хроматограмі розчину порівняння; нижче та безпосередньо вище неї – жовтуватозелена та блакитна флуоресційна зони, що відповідає зоні хлорогенової кислоти на хроматограмі розчину порівняння; вище неї – блакитна флуоресціююча зона, що відповідає кофейній кислоті на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися також інші зони.

Для ідентифікації *дубильних речовин* використовували метод ТШХ з використанням рухомої фази вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5 : 10 : 85) у порівнянні зі стандартним зразком катехіну з детектуванням висушених пластинок анісовим альдегідом (рис. 3.5).

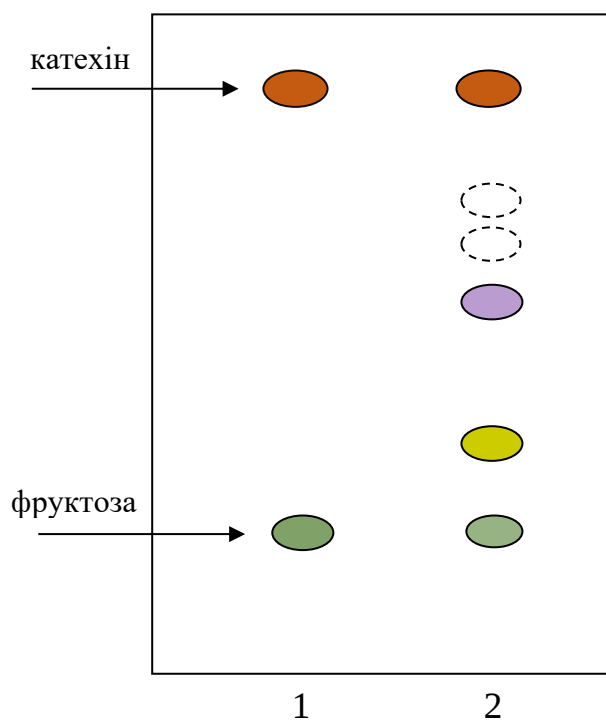


Рис. 3.5 Схема хроматограми, отримана при ідентифікації дубильних речовин у сумарному водному густому екстракті «Фітол»: 1 – розчин порівняння (РСЗ катехіну); 2 – випробуваний розчин екстракту «Фітол»

Як видно з рис. 3.5, на хроматограмі випробовуваного розчину виявилися коричнева флуоресційна зона на рівні зони катехіну на хроматограмі розчину порівняння, а також можуть проявлятися інші зони.

Кількісний вміст АФІ в отриманому сумарному водному густому екстракті визначали такі: полісахариди (гравіметричним методом); суму флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (спектрофотометричним методом); суму танінів у перерахунку на пірогалол (спектрофотометричним методом). Методики досліджень наведено у розділі 2.

Полісахариди визначали гравіметричним методом, описаним у ДФУ для кількісної оцінки полісахаридів у ст. «Алтеї корені (*Althaeae radix*)», «Алтеї трава (*Althaeae herba*)» [23].

Вміст полісахаридів у густому екстракті, у грамах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250 \cdot 100}{m \cdot 25} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 1000}{m} \quad (3.5)$$

де m – маса наважки густого екстракту, г;

m_1 – маса фільтра, г;

m_2 – маса фільтра з осадом, г.

Вміст полісахаридів (інуліну й інших водорозчинних), у грамах, має бути не менше 0,75 г на 100,0 г густого екстракту.

Результати кількісного визначення полісахаридів і метрологічні характеристики середнього результату 6-ти зразків густого екстракту наведені в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення полісахаридів у густому екстракті

№ серії	Вміст полісахаридів, г	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	0,834	0,0007	0,0273	0,0111	0,0701	0,0286	3,47	8,51
2	0,827							
3	0,871							
4	0,813							
5	0,808							
6	0,792							

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид здійснювали за методикою монографії ДФУ «Нагідок настойка» [23].

3.4 Розроблення специфікації на проміжний продукт – сумарний водний густий екстракт

Специфікацію на проміжний продукт – сумарний водний густий екстракт «Фітол» – складала на основі результатів експериментальних досліджень, відповідно до вимог ДФУ та ЕФ [23, 116].

До проекту специфікації на отриманий екстракт густий були внесені такі показники: опис, ідентифікація, кількісне визначення, важкі метали, вміст води (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Специфікація на сумарний водний екстракт густий «Фітол» (проміжний продукт)

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Густа маса зеленувато-бурого кольору зі специфічним запахом	Органо-лептично
Ідентифікація: <i>полісахариди</i> <i>флавоноїди</i> <i>дубильні речовини</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням R _f та кольором плямам РСЗ фруктози та глюкози. На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням R _f та кольором плямам РСЗ кислот хлорогенової та кофейної, рутину. На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням R _f та кольором плямам РСЗ катехіну, фруктози. Можуть бути присутні й інші, менш помітні плями	ДФУ. Метод тонкошарової хроматографії
Важкі метали, %	Не більше 0,001	ДФУ

1	2	3
Вологість, %	Не більше 25	ДФУ
Кількісне визначення: – <i>полісахариди</i> – <i>флавоноїди у перерахунку на гіперозид</i> – <i>таніни у перерахунку на пірогалол</i>	Не менше 0,75 г у 100,0 г екстракту Не менше 0,006 г у 100,0 г екстракту Не менше 0,03 г у 100,0 г екстракту	ДФУ: гравіметричний, спектрофотометричний, гравіметричний методи

Отже, у результаті проведених досліджень отримано проміжний продукт – квантифікований сумарний водний екстракт густий «Фітол» та проведено його стандартизацію за основними АФІ.

Висновки до розділу 3

1. Вітчизняний фармацевтичний ринок налічує 18 екстрактів, усі вони є рідкими. З-поміж усіх зареєстрованих в Україні екстрактів провідне місце (16 позицій) належить українським виробникам. Номенклатура імпортованих препаратів складається з 1 екстракту в'єтнамського та 1 швейцарського виробництва. З-поміж українських виробників найбільший сегмент ринку належить ПАТ «Лубнифарм» – 4 препарати, при цьому Ротокан випускається у флаконах місткістю 55 та 110 мл, а Алое екстракт д/ін., по 1 мл № 10 в ампулах виробляють ПАТ «Лубнифарм» та ЗАТ «Дарниця»; Елеутерококу екстракт, по 50 мл у флаконі – ТОВ «Юніфарма» («Тернофарм») та агрофірма «Ян».

2. На вітчизняному фармацевтичному ринку присутні 19 препаратів з екстрактами, з них найбільший сегмент ринку займають препарати у лікарських формах таблетки та капсули (по 7 найменувань), розчини оральні (2 найменування), краплі оральні (1 найменування), сиропи та порошок для

орального розчину (по 1 найменуванню). Більшість ЛП, які містять екстракти, виготовляються українськими виробниками (близько 47 %), виробникам Німеччини, Франції та Швейцарії належать по 2 препарати, Іспанії, Болгарії, Словенії та Чехії – по 1 препарату.

3. Теоретично та експериментально за допомогою мікробіологічного скринінгу обґрунтовано фітокомпозицію для профілактики та лікування хейліту – лопуха великого корені : дуба кора : нагідок лікарських квітки 5 : 1 : 1,5 відповідно.

4. Досліджено фармакотехнологічні властивості отриманої лікарської фітокомпозиції. Визначено оптимальні умови екстракції збору водою: температура – 95–100 °С; метод триступеневої ремацерації; із загальним значенням DER 1 : 10.

5. Опрацьовано технологічні параметри та розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол».

6. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого, що можуть свідчити про його якість, які закладені у специфікацію на продукт: опис, ідентифікація (полісахариди (фруктоза, глюкоза), ефірна олія, речовини флавоноїдної природи (кофейна, хлорогенова кислоти, рутин), дубильні речовини (катехін)), важкі метали, вологість (не більше 25 %), кількісне визначення (полісахариди, флавоноїди у перерахунку на гіперозид, таніни у перерахунку на пірогалол).

7. Складено специфікацію на екстракт – проміжний продукт – сумарний водний екстракт густий під умовною назвою «Фітол».

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Мацюк О. Д., Вишнеvsька Л. І., Бугай А. В. Загальний огляд екстрактів лікарських та аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31-40. <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/27064>

2. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого в сучасній медицині та аналіз фармацевтичного ринку препаратів на його основі. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2(58). С. 44-54. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12178>

3. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 7. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

РОЗДІЛ 4

НАУКОВЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТУ

На сьогоднішній день у стоматології залишається актуальною проблема нестачі вітчизняних ефективних та безпечних ЛЗ [49, 100]. Увагу розробників привертають стоматологічні фітозасоби через можливість поєднання різних груп БАР, що, зі свого боку, забезпечуватиме широкий спектр фармакологічної активності препарату. Крім того, такі засоби володіють низькою токсичністю та незначним ризиком виникнення алергічних реакцій [8, 19].

4.1 Експериментальні дослідження з опрацювання рецептури мазі для застосування у терапії хейліту

АФІ мазі для використання в терапії хейлітів є оригінальний фітоекстракт «Фітол», технологія його виготовлення та стандартизація викладені у розділі 3. За даними наукових джерел та результатів власних експериментальних досліджень встановлено, що він володіє антимікробною, протизапальною, ранагоювальною дією [50, 67, 68, 78, 109].

Концентрація фітокомплексу у складі мазі була визначена за його антимікробною дією методом дифузії в агар у діапазоні від 5 до 10 % із кроком 0,5 (табл. 4.1).

Як видно з даних табл. 4.1, серед досліджуваних зупинились на робочій концентрації 7,5 %, яка серед концентрацій від 5 до 7,5 % показала найвищі значення антимікробної активності, а концентрації вище 7,5 % суттєвого збільшення антимікробних властивостей не показали [117].

Результати антимікробної активності фітокомплексу**(n = 5, P = 95 %)**

% зразка	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
5	21,0±0,5	14,0±0,1	-	18,9±0,5
5,5	21,8±0,2	15,7±0,4	10,5±0,2	18,9±0,6
6	22,9±0,2	16,2±0,3	10,5±0,4	19,5±0,2
6,5	24,1±0,4	17,0±0,2	11,2±0,4	19,7±0,1
7	25,0±0,2	17,9±0,3	12,0±0,4	21,0±0,2
7,5	25,0±0,5	18,5±0,3	12,7±0,2	21,4±0,4
8	25,2±0,1	18,5±0,5	12,9±0,5	21,4±0,4
8,5	25,2±0,4	18,5±0,4	12,7±0,6	21,4±0,5
9	25,2±0,4	18,6±0,2	12,8±0,2	21,5±0,2
9,5	25,4±0,4	18,6±0,3	12,8±0,2	21,6±0,6
10	25,4±0,2	18,7±0,3	12,9±0,3	21,6±0,6

Примітка: «-» - відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки або зони затримки діаметром до 10 мм.

4.1.1 Експериментальні дослідження з розроблення основи-носія мазі

Вибір основи мазі ґрунтується на медико-біологічних вимогах (стан шкіри та слизової оболонки, характер перебігу патології), а також на фармацевтичних аспектах створення мазей (фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних речовин) [3, 11, 82, 123, 144, 179].

Проведений аналіз даних відкритих інформаційних джерел дозволив обрати для експерименту дифільні мазеві основи: емульсійну типу масло / вода та абсорбційні основи [13, 111, 144, 179].

Для розроблення складу мазі ми використовували вазелін, ланолін безводний, емульгатор Span 60, гліцеролмоностеарат, спирт цетилстеариловий, полісорбат-80, Lanette sx, гідроксietилцелюлозу. Як АФІ використовували фітокомплекс «Фітол» – водний густий екстракт із суміші рослинної сировини: лопуха великого кореня, дуба звичайного кори, нагідок квіток у співвідношенні 5 : 1 : 1,5 відповідно.

Завдання наших досліджень полягало у розробленні оптимальної композиції маzewої основи. Опрацювання складу мазі розпочинали з обґрунтування основи-носія, що має сприяти забезпеченню більш повного досягнення терапевтичного ефекту. Основним фактором у виборі основи було створення на поверхні шкіри гідрофобної захисної плівки, яка б перешкоджала ушкодженню та розтріскуванню грануляційної тканини, пом'якшувала місце ураження та забезпечувала комфортне й безболісне нанесення [17, 82, 123, 170].

Було виготовлено зразки основи, однією зі складових якої був медичний вазелін, який погано абсорбується шкірою, але завдяки цьому має пом'якшувальні та захисні властивості. Вазелін стабільний до окиснення, здатен забезпечити відповідні медико-біологічні вимоги, не спричиняє алергійних та сенсибілізуючих проявів після нанесення [149]. Завдяки своїм властивостям вазелін є традиційною складовою мазевих основ, пом'якшувальних кремів для місцевого застосування, неприлиплих марлевих лікувальних пов'язок, які містять АФІ, і широко застосовується в аптечній технології.

Оскільки фітокомплекс «Фітол» має гідрофільну природу та властивості, ми готували абсорбційні основи з класичним в аптечній технології ліків співвідношенням ланоліну та вазеліну. Також було використано низку емульгаторів, здатних забезпечити стабільність гетерогенної системи мазі та підвищити абсорбцію з неї гідрофільних компонентів [141, 167] (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Експериментальні зразки мазей на абсорбційних основах

Компонент	Зразок / вміст, %						
	1	2	4	5	6	7	8
Вазелін	56,5	74,5	83,5	83,5	83,5	83,5	83,5
Ланолін безводний	36,0	18,0	9,0	—	—	—	—
Span 60	—	—	—	4,5	—	—	—
Гліцеролу моностеарат	—	—	—	4,5	4,5	—	—
Спирт цетостеариловий	—	—	—	—	4,5	4,5	9,0
Lanette sx	—	—	—	—	—	4,5	—
Фітокомплекс «Фітол»	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5

Експериментальні зразки абсорбційних основ виготовляли із застосуванням лабораторного гомогенізатора Daihan Homogenizer with Direct Controller HG-15A (Daihan Scientific, Корея). Для виготовлення зразків з гліцеролмоностеаратом, Span 60, спирт цетостеариловим та емульгатором Lanette sx на водяній бані в порцеляновій чашці розплавляли емульгатор, додавали вазелін, фітокомплекс «Фітол», перемішували до однорідності за швидкості 40 об / хв.

Другою групою для вибору основи мазі з густим екстрактом були зразки на емульсійних основах. Вони мають меншу в'язкість, ніж абсорбційні, є більш зручними у застосуванні, легко наносяться та змиваються з поверхні шкіри, що важливо за наявності больових відчуттів у разі хейлітів [82, 171].

У складі зразків варіювали кількістю емульгаторів, як регулятор в'язкості водної фази використовували гідроксіетилцелюлозу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Експериментальні зразки мазей на емульсійних основах

Компонент	Зразок / вміст, %						
	9	10	11	12	13	14	15
Вазелін	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Полісорбат-80	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Гліцеролу моностеарат	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
Гідроксіетилцелюлоза	—	—	—	1	2,0	3,0	4,0
Фітокомплекс «Фітол»	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Вода очищена	до 100,0						

У лабораторних умовах експериментальні зразки готували за правилами виготовлення емульсійних систем з урахуванням температури плавлення компонентів: на водяній бані в порцеляновій чашці № 1 гліцеролмоностеарат розплавляли на водяній бані (60-65 °С), додавали вазелін і полісорбат-80, перемішували до однорідності. У порцеляновій чашці № 2 необхідну кількість водного густого екстракту нагрітого до (55 ± 5) °С змішували з водою очищеною, додавали розраховану кількість гідроксіетилцелюлози і настоювали за кімнатної температури близько 2 год, додавали залишок води і перемішували до повного розчинення ГЕЦ. Суміш вазеліну з емульгаторами переносили в підігрітий до 50 °С контейнер гомогенізатора, додавали водну фазу і гомогенізували за швидкості 2500 об / хв до одержання однорідної маси.

4.1.2 Вивчення антимікробної активності експериментальних зразків мазі

Одним із терапевтичних ефектів, завдяки якому відбувається одужання від хейліту, є антибактеріальний. Тому першим етапом роботи було вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків мазі на абсорбційних та емульсійних основах. Антимікробну активність експериментальних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» [9, 23, 176].

Як тест-мікроорганізми використовували такі чисті культури: грампозитивна – *S. aureus* ATCC 6538, грамнегативна – *Es. coli* ATCC 25922, спорова – *B. subtilis* ATCC 6633, дріжджоподібний гриб *C. albicans* ATCC 885-653 [9, 23]. Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний агари, як розчинник – буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0. Під час проведення дослідів використовували одностодові суспензії бактерій та дводобову культуру дріжджоподібного гриба. Мікробне навантаження складало 1×10^7 КУО / мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл середовища).

Активність визначали на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого в чашки Петрі. У чашки Петрі вносили по 10 мл розтопленого «голодного», не засіяного, середовища. Після застигання нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 3-6 тонкостінних циліндрів з нержавіючої сталі (діаметр – 8 мм, висота – 10 мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з розтопленого та охолодженого до 45 °С агару, в який вносили посівну дозу добової культури мікроорганізму. Після застигання верхнього шару середовища циліндри вилучали стерильним пінцетом, а в утворенні лунки вносили однакову дозу досліджуваних зразків з урахуванням обсягу лунок. Чашки Петрі витримували 30-40 хв за кімнатної температури та поміщали в термостат на 18-24 год.

Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювали з точністю до 1 мм, водночас орієнтувались на повну відсутність видимого росту. Відсутність зон

пригнічення росту тест-культур навколо лунок та зони затримки діаметром до 10 мм вказує на нечутливість мікроорганізмів до препарату; зони затримки росту тест-культур діаметром 10–15 мм свідчать про низьку чутливість культури; зони діаметром 15–25 мм оцінюються як показник чутливості мікроорганізму до препарату; а зони вище 25 мм – висока чутливість мікроорганізмів до зразків препарату.

Результати дослідження залежності антимікробної активності експериментальних зразків від складу основи наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

**Результати дослідження антимікробної активності зразків
(n = 5, P = 95 %)**

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм			
1-8	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів менше 10 мм			
9	21,0 ± 0,3	13,4 ± 0,5	–	18,2 ± 0,5
10	21,3 ± 0,4	13,4 ± 0,5	–	18,2 ± 0,3
11	21,3 ± 0,3	13,8 ± 0,3	–	18,7 ± 0,5
12	22,8 ± 0,1	16,7 ± 0,2	11,1 ± 0,2	19,4 ± 0,1
13	23,0 ± 0,5	16,8 ± 0,2	11,1 ± 0,1	19,5 ± 0,1
14	24,2 ± 0,3	17,2 ± 0,5	17,0 ± 0,4	20,2 ± 0,3
15	24,3 ± 0,1	17,5 ± 0,7	17,1 ± 0,2	20,0 ± 0,2

Примітка: «–» – відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки або зони затримки діаметром до 10 мм.

За результатами табл. 4.4, експериментальні зразки мазі на абсорбційних основах № 1-8 не виявили антимікробної дії до досліджуваних тест-штамів – зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунок були відсутні або були менше 10 мм. Зразки мазі на емульсійних основах № 9-15 виявили низьку або середню антимікробну дію щодо культур *S. aureus* (діаметр зон затримки росту складає 21-24 мм), *E. coli* (діаметр зон затримки росту складає 13,4-17,5 мм),

C. albicans (діаметр зон затримки росту складає 18,2-20,2 мм). Причому у зразків № 12-15 із вмістом ГЕЦ від 1 до 4 % антимікробна дія була дещо вищою з максимальними зонами затримки росту у нашому дослідженні для зразків № 14 та 15. Стосовно культури *B. subtilis* зразки мазі на емульсійних основах № 9-11 не виявили антимікробної дії до досліджуваних тест-штамів (зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунок були менше 10 мм), а № 12–15 – виявили низьку антимікробну дію (зони затримки росту мікроорганізму були в діапазоні 9,1-10,3 мм).

За результатами дослідження антимікробної активності експериментальних зразків мазей на абсорбційних та емульсійних основах для подальшої роботи було обрано мазь-емульсію (№ 9-15), найкращими у цій серії досліджень були зразки із вмістом ГЕЦ 3 та 4 % (№ 14 і 15 відповідно).

4.1.3 Дослідження фармакотехнологічних властивостей експериментальних зразків мазі

За даними літературних джерел, рН для лікарських форм, які наносяться на слизову, має важливе значення. Тому нами було проведено визначення рН експериментальних зразків мазі (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Результати дослідження рН експериментальних зразків мазі

Номер зразка / показник рН						
9	10	11	12	13	14	15
5,18±0,07	5,09±0,08	5,13±0,08	5,21±0,07	5,38±0,09	5,49±0,06	5,53±0,08

Як видно з даних табл. 4.4, усі експериментальні зразки знаходяться в допустимих для ЛЗ нашкірного застосування значеннях рН.

Враховуючи процес зберігання та використання препарату, що розробляється, умови транспортування, а також те, що у разі підвищення температури можливий синерезис, ми визначали термостабільність експериментальних зразків мазі протягом 7 діб за температури $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Методика наведена у розділі 2.

Колоїдну стабільність експериментальних зразків мазі визначали центрифугуванням на швидкості 6000 об / хв протягом 5 хв. Результати досліджень органолептичного та фізико-хімічного контролю експериментальних зразків мазі-емульсії наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Результати дослідження термо- і колоїдної стабільності
експериментальних зразків мазі (40 ± 2 °C)**

Показники	Номер зразка						
	9	10	11	12	13	14	15
Термо-стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Не стабільний	Не стабільний	Не стабільний	Не стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

Виявлено, що зразки № 9, 10, 11 та 12 витримали тест на термостабільність, проте не витримують випробування на колоїдну стабільність і розшарувалися, тому у подальших дослідженнях ми використовували експериментальні зразки мазі № 13, 14, 15.

Важливими параметрами у розробці технології емульсій є розмір та фракційний склад дисперсної фази, оскільки ці характеристики впливають як на в'язкісні характеристики, так і на стабільність дисперсної системи. Вважається, що оптимальний розмір частинок дисперсної фази емульсійних мазей становить 1–2 мкм [23].

Контроль дисперсності емульсій здійснювали методом мікроскопії [ДФУ]. Дослідження виконували з використанням триокулярного цифрового мікроскопа «NIKON DS-Fi1» (Японія) із вбудованою камерою (об'єктив 40 X / 0,65 160 / 0.17; окуляр WD 0,56) зі 100-кратним збільшенням. Діаметр дисперсних частинок визначали вимірюванням у програмі NIS-Elements L.

Мікросвітлина експериментальних зразків мазі наведено на рис. 4.1.

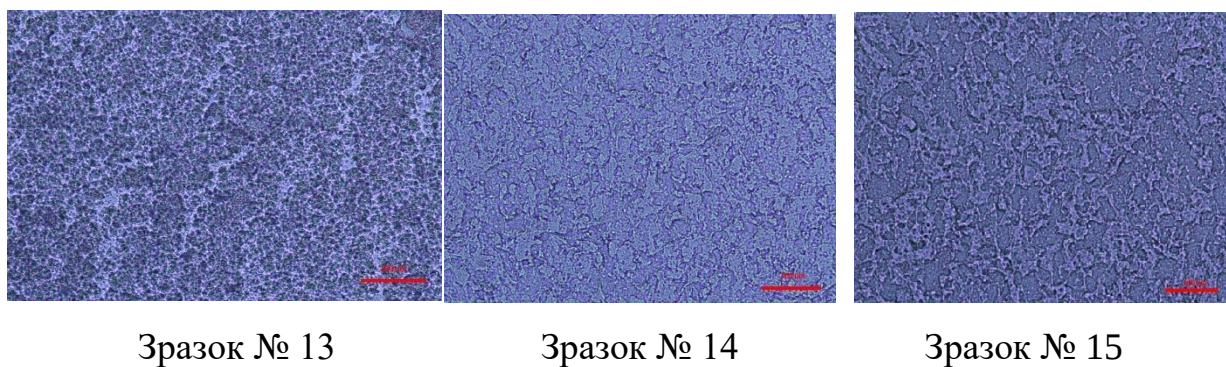


Рис. 4.1 Мікросвітлини експериментальних зразків мазі

Мікроскопічне вивчення експериментальних зразків мазі (рис. 4.1) показало рівномірний розподіл частинок неправильної форми. Однак, найбільш рівномірний розподіл частинок дисперсної фази в безперервному середовищі та її однаковий фракційний склад спостерігається у зразку № 14.

4.1.4 Обґрунтування оптимальної концентрації емульгаторів у складі мазі

У виборі типу основи важливою характеристикою є її здатність забезпечувати легке проникнення крізь шкіру та вивільнення АФІ, від якого залежить швидкість фармакологічної дії та її тривалість [117].

Тому подальші дослідження полягали у визначенні біофармацевтичними методами «агарових пластинок» *in vitro* та рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану впливу концентрації емульгаторів полісорбату 20 та гліцеролу моностеарату на швидкість та повноту вивільнення суми основних БАР з експериментальних зразків мазі № 13, 14, 15 (табл. 4.7). Методики досліджень описані у розділі 2.

Таблиця 4.7

Ефективність вивільнення АФІ з експериментальних зразків мазі (n = 5, P = 95 %)

Зразок	Час вивільнення АФІ, год / Діаметр забарвленої зони, мм						
	1	2	3	4	5	6	12
	d _{сер.}	d _{сер.}	d _{сер.}	d _{сер.}	d _{сер.}	d _{сер.}	d _{сер.}
№ 13	13,7±0,2	14,1±0,5	16,8±0,5	18,7±0,3	20,2±0,3	20,2±0,4	21,6±0,4
№ 14	15,2±0,4	17,6±0,6	19,7±0,6	23,4±0,3	23,8±0,5	24,1±0,4	24,4±0,3
№ 15	15,5±0,5	17,9±0,4	19,6±0,5	23,4±0,3	23,8±0,5	24,1±0,4	24,4±0,3

За результатами біофармацевтичного дослідження, наведеними у табл. 4.6, можна зробити висновок, що поліфенольні сполуки екстракту «Фітол» активно дифундували в агаровий шар, утворюючи під час взаємодії із заліза (III) хлоридом забарвлені в темно-зелений колір зони, а збільшення діаметра яких свідчило про швидкість та інтенсивність вивільнення БАР із зразків мазі. Найкраще дифузія АФІ відбувалася зі експериментальних зразків № 14 і 15. Однак, оскільки їх результати були близькими, наступним етапом досліджень було вивчення вивільнення однієї з груп БАР, а саме танінів, з мазі методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану та визначення оптимальної кількості і співвідношення емульгаторів у складі основи [55, 138]. Вміст танінів у перерахунку на пірогалол у діалізаті визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 760 нм за методикою, наведеною у розділі 2.

Аналітичні проби відбирали кожні 15 хв протягом 1,5 год. Динаміку вивільнення та дифузії БАР з експериментальних зразків мазі наведено у графічному вигляді на рис. 4.2.

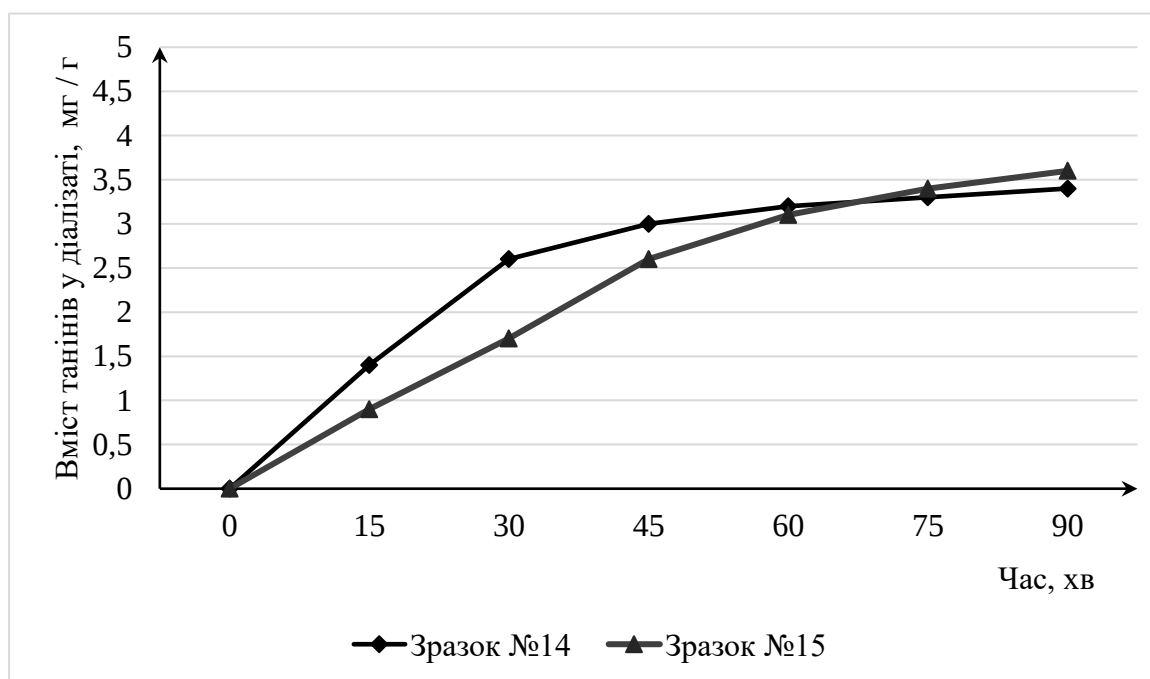


Рис. 4.2 Динаміка вивільнення танінів з експериментальних зразків мазі методом рівноважного діалізу

За результатами проведеного експерименту (рис. 4.2) було встановлено, що більш високі концентрації полісорбату 80 та гліцеролу моностеарату в зразку № 15 за 90 хв забезпечують повноту вивільнення, однакову зі зразком № 14. Водночас швидкість вивільнення БАР зі зразка № 14 у перші 30 хв значно вища, ніж у зразка №15, а вміст танінів у діалізаті сягає 50 % від загального. Обидва склади через 60 хв мають високі показники дифузії і забезпечують вивільнення понад 70 % танінів, які містить наважка дослідного зразка мазі. Тому для подальших досліджень нами було обрано зразок № 14, який містить гліцеролу моностеарату 5,5 % та полісорбату-80 3,5 %.

З метою посилення антимікробної дії та розширення спектра фармакологічної активності, а також покращання споживацьких властивостей мазі ми проаналізували низку ефірних олій та шляхом мікробіологічного скринінгу, обрали ефірну олію чайного дерева й ефірну олію журавця рожевого.

Ефірні олії чайного дерева та журавця рожевого володіють антисептичними, антиоксидантними, репаративними властивостями, а також поліпшують споживчі властивості композиції шляхом корекції запаху [93, 105].

Вибір концентрацій ефірних олій здійснювали шляхом мікробіологічного скринінгу, визначаючи антимікробну активність зразків мазі на емульсійній основі (з ГЕЦ 3 % (№ 14)), як найкращий зразок у попередніх дослідженнях), на 16 експериментальних зразках з кроком концентрації олій 0,5 % від 0,5 до 2,0 % (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Експериментальні зразки ефірних олій чайного дерева (1)
та журавця рожевого (2)**

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	0,5	1,0	1,5	2,0	0,5	1,0	1,5	2,0	0,5	1,0	1,5	2,0	0,5	1,0	1,5	2,0
2	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0

Далі визначали антимікробну активність експериментальних зразків методом дифузії в агар (методом «колодязів») на тест-мікроорганізмах *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 885-653 (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати антимікробної активності зразків (n = 5, P = 95 %)

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	23,0 ± 0,2	16,6 ± 0,2	11,5 ± 0,3	19,3 ± 0,4
2	23,0 ± 0,2	16,6 ± 0,1	11,5 ± 0,2	19,3 ± 0,5
3	23,0 ± 0,4	16,6 ± 0,2	11,7 ± 0,2	19,4 ± 0,1
4	23,2 ± 0,2	16,8 ± 0,2	11,9 ± 0,4	19,5 ± 0,1
6	23,5 ± 0,3	16,9 ± 0,2	12,0 ± 0,4	19,5 ± 0,1
7	24,3 ± 0,3	17,4 ± 0,4	12,2 ± 0,5	19,8 ± 0,4
8	24,6 ± 0,1	17,5 ± 0,1	12,6 ± 0,5	19,8 ± 0,2
10	24,3 ± 0,1	17,5 ± 0,5	12,4 ± 0,5	20,1 ± 0,4
11	24,4 ± 0,5	17,5 ± 0,3	12,4 ± 0,1	20,0 ± 0,3
12	24,3 ± 0,1	17,3 ± 0,3	12,5 ± 0,6	20,1 ± 0,6
14	24,3 ± 0,3	17,3 ± 0,6	12,5 ± 0,5	20,2 ± 0,1
15	24,4 ± 0,5	17,3 ± 0,1	12,5 ± 0,3	20,1 ± 0,1
16	24,3 ± 0,2	17,4 ± 0,2	12,5 ± 0,3	20,1 ± 0,2
Контроль	22,0 ± 0,3	16,5 ± 0,5	11,0 ± 0,1	19,4 ± 0,1

Як видно з результатів табл. 4.9, зразки з концентрацією олії чайного дерева 0,5 та журавця рожевого 0,5 та 1,0 суттєво не відрізнялись від зразка без додавання ефірних олій; збільшення концентрації олії журавця до 1,5 та 2,0 (зразки № 9 та 13) також не показали статистично значущих відмінностей. У разі збільшення концентрації олії чайного дерева до 1,0 та олії журавця до 2,0 (зразки № 6, 10, 14) показали підвищення антимікробної активності з найкращим показником для зразка № 10. Подальше збільшення концентрації олії чайного дерева до 2,0 не привело до статистично значущого підвищення антимікробної активності, тому було вирішено зупинитись на зразку № 10 з концентрацією ефірної олії чайного дерева 1,0 і ефірної олії журавця рожевого 1,5.

4.1.5 Дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків мазі

Вивчення реологічних властивостей м'яких ЛЗ є важливим сегментом технологічних досліджень, що дозволяє визначити оптимальний склад та прогнозувати низку характеристик, пов'язаних з їх плинністю: екструзію, намазування, рівномірність розподілу на поверхні шкіри і навіть швидкість потоку готового засобу під час виробництва.

У дослідженнях як препарат порівняння було використано мазь з живокостом Доктор Тайсс (Німеччина), одним із показань до використання якої є сухість, тріщини шкіри, рани та виразки, що довго не загоюються [34]. Мазь також має схожі органолептичні властивості.

Дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків проводили на ротаційному віскозиметрі Alpha series («Fungilab», Іспанія) зі шпинделем L4 в діапазоні швидкостей зсуву 1,5-100 об / хв за кімнатної температури [157, 166].

Результати досліджень відображено на графіку залежності в'язкості від градієнта швидкості зсуву (рис. 4.3).

Як показали результати дослідження (рис. 4.3), зі збільшенням швидкості зсуву спостерігається розрідження мазі (зі значення структурної в'язкості 25768 за D_r 0,025 показник зменшується майже в 13 разів), що свідчить про можливість такого ж розрідження на стадії гомогенізації, що сприятиме рівномірному розподілу АФІ в основі, а також забезпечить легкість нанесення засобу на уражену ділянку шкіри губ. Отримані результати дослідження також дають можливість спрогнозувати забезпечення якісного транспортування мазі після виготовлення шляхом реактор-фасувальний апарат.

Слід зазначити, що показники структурної в'язкості мазі та її основи значно відрізняються (58717 та 25768 mPa·s за D_r 0,025), що свідчить про істотний вплив АФІ на реологічні властивості комплексу. Проте, як свідчать дані рис. 4.3, динаміка розрідження основи та мазі має певну схожість, а в кінцевому підсумку розрідження кривих обох зразків досягають практично однакових значень (близько 2000 mPa·s за D_r 1,667). Аналогічна закономірність спостерігається і для препарату порівняння.

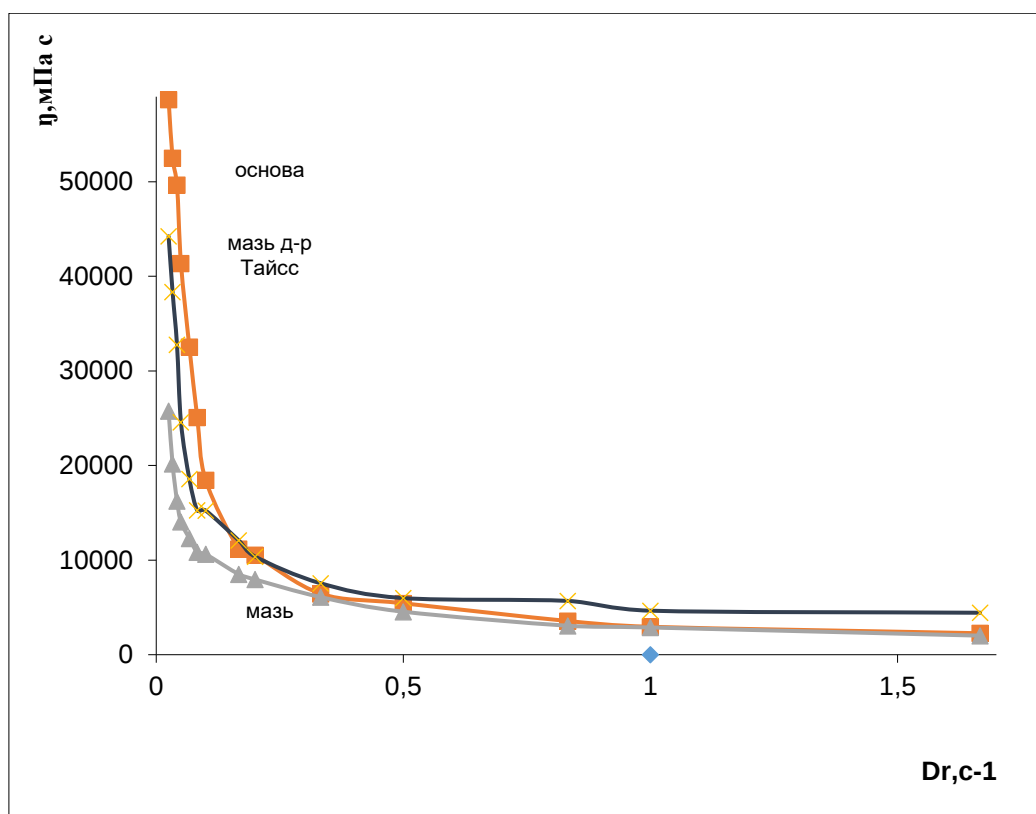


Рис. 4.3 Графік залежності структурної в'язкості експериментального зразка мазі (η , mPa·s), основи та препарату порівняння від градієнта швидкості зсуву (D_r , 1/s)

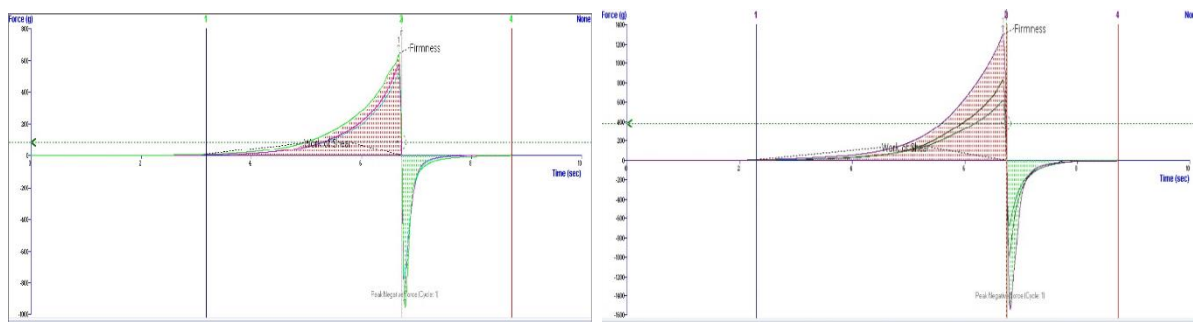
Далі проводили вивчення текстурних властивостей експериментальних зразків мазі.

4.1.6 Дослідження текстурних властивостей експериментальних зразків мазі

Дослідження текстурних властивостей експериментальних зразків мазі (когезія, адгезія та пружність) дозволяють прогнозувати споживчі властивості мазі (легкість та зручність під час нанесення, глибину проникнення) та обрати оптимальну для консистентних властивостей мазі тару [117, 169].

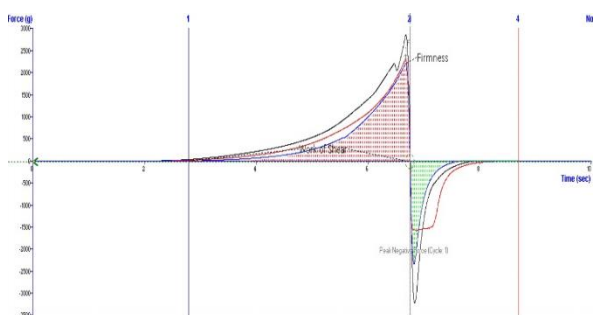
Дослідження текстурних властивостей зразків проводили на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (Каунас, Литва) за допомогою аналізатора текстури TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Великобританія). Текстурні властивості експериментальних

зразків мазі (когезію, адгезію та пружність) визначали тестами на розтікання та зворотну екструзію. Дослідження розтікання (Spreadability) здійснювали з дотриманням таких параметрів: швидкість руху поршня з диском – 3 мм / с; відстань (глибина введення диска у зразок) – 20 мм. Визначення параметрів зворотної екструзії проводили за швидкості руху поршня з диском – 2 мм / с та глибини заглиблення диска у зразок – 10 мм (рис. 4.4).

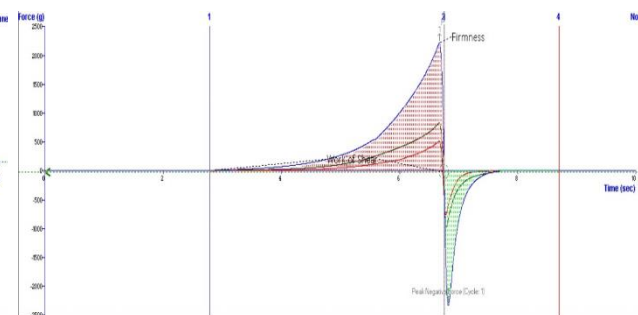


Експериментальний зразок мазі

Основа мазі



Мазь Доктор Тайсс



Об'єднана крива трьох зразків

Рис. 4.4. Криві сила / час зразків, отримані за допомогою тесту TTC Spreadability Rig (HDP/SR)

Результати досліджень розтікання експериментальних зразків мазі, основи-носія та препарату порівняння (рис. 4.4) показали достовірно подібні показники сили, необхідної для руйнування (зсуву) системи під час намазування, а показники консистенції свідчать про доволі щільну структуру основи мазі (табл. 4.10). Проте зразок мазі, порівняно з основою, має дещо рідшу консистенцію і легше підлягає деформації, що підтверджує вплив на текстурні характеристики мазі комплексу АФІ. Отримані дані дозволяють припустити, що мазь буде зберігати однорідний шар на поверхні шкіри, а також дають змогу

Результати досліджень, наведені на рис. 4.5, показали деформацію мазі з її зворотною екструзією. Установлено, що експериментальні зразки мазі, її основи та референтного препарату характеризувалися схожими тиксотропними властивостями.

4.1.7 Дослідження з вивчення ефективності антимікробного консерванта мазі

М'які ЛФ, особливо з високим вмістом водної фази та фітосубстанціями є вельми сприятливими для розвитку мікроорганізмів [60, 61]. Від мікробіологічної чистоти (МБЧ) препарату залежать його якість, споживчі властивості, ефективність і безпека. Для запобігання мікробній контамінації препаратів до їх складу вводять консерванти, основними критеріями вибору яких є широкий спектр їх активності щодо бактерій і патогенних грибів, сумісність з іншими компонентами рецептури і паковальним матеріалом, відсутність токсичної дії на організм, розчинність, вартість тощо [28, 60].

Методика з вивчення ефективності консерванта мазі наведена у розділі 2. Для вибору консервантів та вивчення їх ефективності в обраному зразку мазі були напрацьовані серії з використанням консервантів натрію бензоату, калію сорбату, ніпагіну в концентраціях 0,1, 0,15 і 0,2 %. Результати оцінки ефективності консервантів наведено у табл. 4.11.

Результати, наведені у табл. 4.11, свідчать про те, що зразок без консерванта не витримує випробування – логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *Ps. aeruginosa* менше 2 через 2 доби, а для клітин грибів *A. brasiliensis* – через 14 діб.

Через 2 доби зберігання інокульованих зразків із консервантом натрію бензоатом lg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 2 і складав за концентрації 0,1 % для *S. aureus* 2,93, для *Ps. aeruginosa* – 2,74; за концентрації 0,15 % для *S. aureus* – 2,95, для *Ps. aeruginosa* – 2,79; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* – 3,05, для *Ps. aeruginosa* – 2,87.

Таблиця 4.11

**Результати ефективності антимікробних консервантів
у експериментальних зразках мазі**

Концентрація консерванта у зразку, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО / мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)			
		2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
1	2	3	4	5	6
Натрію бензоат					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538					
0,1	5,40	2 / 2,96	3 / 3,34	-	H3/HB
0,15	5,38	2 / 2,92	3 / 3,35	-	H3/HB
0,2	5,40	2 / 3,05	3 / 3,42	-	H3/HB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
0,1	5,44	2 / 2,74	3 / 3,70	-	H3/HB
0,15	5,48	2 / 2,79	3 / 3,78	-	H3/HB
0,2	5,50	2 / 2,87	3 / 3,78	-	H3/HB
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231					
0,1	5,57	-	-	2 / 2,79	H3/HB
0,15	5,57	-	-	2 / 2,78	H3/HB
0,2	5,59	-	-	2 / 2,91	H3/HB
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404					
0,1	5,40	-	-	2 / 3,80	H3/HB
0,15	5,42	-	-	HB	H3/HB
0,2	5,39	-	-	2 / 3,89	H3/HB
Калію сорбат					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538					
0,1	5,40	2 / 2,44	3 / 3,14	-	H3/HB
0,15	5,38	2 / 2,50	3 / 3,20	-	H3/HB
0,2	5,40	2 / 2,91	3 / 3,51	-	H3/HB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
0,1	5,44	2 / 2,25	3 / 3,14	-	H3/HB
0,15	5,48	2 / 2,40	3 / 3,14	-	H3/HB
0,2	5,50	2 / 2,42	3 / 3,20	-	H3/HB
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231					
0,1	5,57	-	-	2 / 2,80	H3/HB
0,15	5,57	-	-	2 / 2,75	H3/HB
0,2	5,59	-	-	2 / 2,80	H3/HB
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404					
0,1	5,40	-	-	2 / 3,75	H3/HB
0,15	5,42	-	-	HB	H3/HB
0,2	5,39	-	-	HB	H3/HB

Продовження табл. 4.11

1	2	3	4	5	6
Ніпагін					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538					
0,1	5,40	2 / 2,50	3 / 3,15	-	НЗ/НВ
0,15	5,38	2 / 2,55	3 / 3,15	-	НЗ/НВ
0,2	5,40	2 / 2,72	3 / 3,22	-	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
0,1	5,44	2 / 2,70	3 / 3,45	-	НЗ/НВ
0,15	5,48	2 / 2,74	3 / 3,48	-	НЗ/НВ
0,2	5,50	2 / 2,80	3 / 3,59	-	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231					
0,1	5,57	-	-	2 / 2,79	НЗ/НВ
0,15	5,57	-	-	2 / 2,78	НЗ/НВ
0,2	5,59	-	-	2 / 2,91	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404					
0,1	5,40	-	-	2 / 3,00	НЗ/НВ
0,15	5,42	-	-	2 / 3,10	НЗ/НВ
0,2	5,39	-	-	2 / 3,12	НЗ/НВ
Без консерванта					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538					
0,2	5,40	2 / 2,15	3 / 3,07	-	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
0,2	5,50	2 / 1,98	3 / НЗ	-	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231					
0,2	5,59	-	-	2 / 2,10	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404					
0,2	5,39	-	-	2 / 1,86	НЗ/НВ

Примітка: НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Через 7 днів зберігання інокульованих зразків із консервантом Іg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3 і складав за концентрації 0,1 % для *S. aureus* 3,34, для *Ps. aeruginosa* – 3,70; за концентрації 0,15 % для *S. aureus* – 3,35, для *Ps. aeruginosa* – 3,78; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* – 3,42, для *Ps. aeruginosa* – 3,78.

Для клітин грибів *C. albicans* на 14 добу Іg зменшення кількості життєздатних клітин у зразках з консервантом 0,1 % склав 2,79 (за вимогами не

менше 2), з 0,15 % – 2,78, з 2 % – 2,91. Для культури *A. brasiliensis* на 14 добу з консервантом 1 % lg зменшення складав 3,8, з 1,5 % – не реєструвались, з 2 % – 3,89. На 28 добу життєздатні клітини бактерій та грибів у зразках із консервантом обраних концентрацій не виявлялися.

Подібна тенденція спостерігалась (відповідно до вимог ДФУ) і для зразків із консервантами калію сорбатом та ніпагіном, але з дещо нижчими значеннями lg зменшення кількості життєздатних бактерій та грибів.

Через 2 доби зберігання інокульованих зразків із консервантами калію сорбатом та ніпагіном lg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 2 і складав відповідно: за концентрації 0,1 % для *S. aureus* 2,44 та 2,50, для *Ps. aeruginosa* – 2,25 та 2,70; за концентрації 0,15 % для *S. aureus* – 2,50 та 2,55, для *Ps. aeruginosa* – 2,40 та 2,74; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* – 2,91 та 2,74, для *Ps. aeruginosa* – 2,42 та 2,80.

Через 7 днів зберігання інокульованих зразків із консервантами калію сорбатом та ніпагіном lg зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 2 і складав відповідно: за концентрації 0,1 % для *S. aureus* 3,14 та 3,15, для *P. aeruginosa* – 3,14 та 3,45; за концентрації 0,15 % для *S. aureus* – 3,20 та 3,15, для *Ps. aeruginosa* – 3,14 та 3,48; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* – 3,51 та 3,22, для *Ps. aeruginosa* – 3,20 та 3,59.

Для клітин грибів *C. albicans* на 14 добу lg зменшення кількості життєздатних клітин у зразках з консервантами калію сорбатом та ніпагіном 0,1 % склав 2,80 та 2,79 (за вимогами не менше 2), з 0,15 % – 2,75 та 2,78, з 2 % – 2,80 та 2,91 відповідно. Для культури *A. brasiliensis* на 14 добу з консервантами калію сорбатом та ніпагіном 1 % lg зменшення складав 3,75 та 3,0, з 1,5 % – не реєструвались і дорівнював 3,1, з 2 % – не реєструвались та дорівнював 3,12. На 28 добу життєздатні клітини бактерій та грибів у зразках із консервантом обраних концентрацій не виявлялися.

Узагальнюючи результати табл. 4.11 для зразків мазі з консервантами натрію бензоатом, калію сорбатом, ніпагіном у концентраціях 0,1, 0,15 та 0,2 %, можна відзначити відповідність отриманих даних вимогам ДФУ.

А з-поміж наведених консервантів найвищу антимікробну активність мав натрію бензоат.

Отже, завдяки запропонованій композиції природних рослинних інгредієнтів та оптимальної основи одержали ефективний ЛЗ із прогнозованою антимікробною, протизапальною, репаративною дією – густа однорідна мазеподібна маса бежевого кольору з характерним запахом ефірних олій.

На основі проведених комплексних органолептичних, мікроскопічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних досліджень і текстурного аналізу було обрано оптимальний склад фітокомпонентів та допоміжних речовин, що дозволило запропонувати таку рецептуру емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг», г:

фітокомплексу АФІ «Фітол»	7,5
вазеліну	20,0
гліцеролу моностеарату	5,50
полісорбату-80	3,5
гідроксіетилцелюлози	3,0
натрію бензоату	0,1
ефірної олії чайного дерева	1,0
ефірної олії журавця рожевого	1,5
води очищеної	до 100,0

Подальші дослідження полягали у розробленні технології виготовлення мазі в умовах аптеки та промислового виробництва, визначенні критичних параметрів технологічного процесу та його валідації.

4.1.8 Вивчення реологічних властивостей експериментальних зразків мазі

Якісно виготовлені МЛФ це структуровані системи, які володіють реологічними та структурно-механічними властивостями (в'язкість, пластичність, еластичність, пружність), від яких залежать такі властивості препаратів, як біодоступність АФІ, стійкість до руйнування, зручність і легкість нанесення на поверхню шкіри, а також оптимальний технологічний процес.

Тому на наступному етапі нами були проведені реологічні дослідження розробленого зразку мазі та за результатами дослідження побудовано реограму плинущості (рис. 4.6). Про ступінь руйнування структури досліджуваних систем у процесі необоротних деформацій судили за величиною «механічної стабільності», яку обчислювали як відношення межі міцності структури системи до руйнування, до величини межі міцності структури після руйнування. Розрахований показник механічної стабільності мазі, що характеризує ступінь руйнування структури, за температури 20 °C складав 1,06 при швидкості зсуву (Dr) 0,025 с⁻¹.

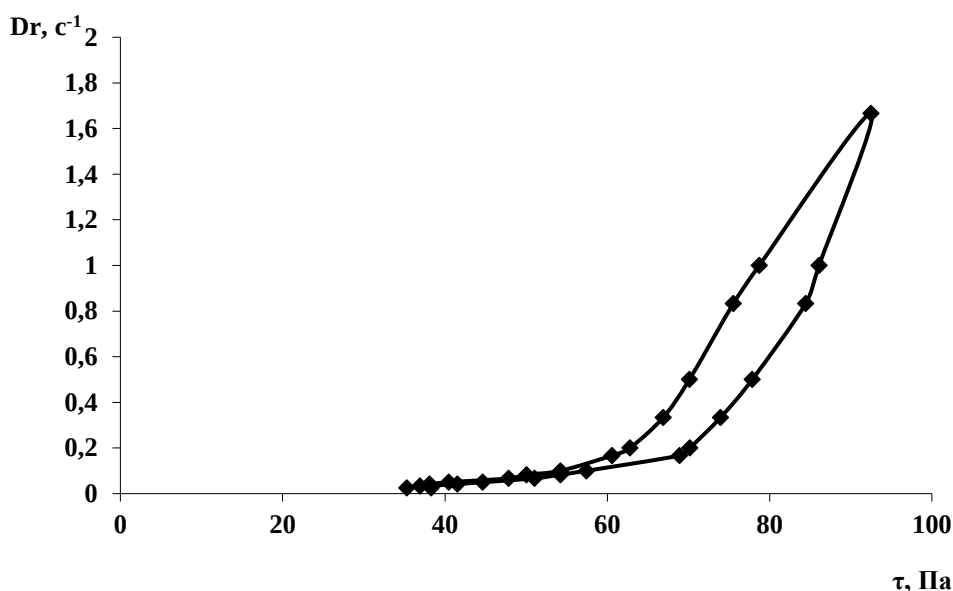


Рис. 4.6 Реограми плинущості залежності дотичної напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості зсуву (Dr) мазі за температури 20 °C

Як видно з реограми плинущості розробленої мазі (рис. 4.6), отримана нами система є структурована. Про це свідчить те, що із зростанням ступеня деформації її в'язкість зменшується, а прикладна напруга зсуву збільшується. Плинущість системи починається після прикладеної напруги, яка необхідна для розриву елементів структури. Мазь характеризується достатньою тиксотропністю, про що свідчить площа поверхні між висхідною та низхідною кривими реограми плинущості та характеризує її добру намазуваність.

Таким чином, дані реологічних досліджень свідчать про здатність до екструзії, легкого намазування, рівномірного розподілу на поверхні шкіри і швидкого потоку готового засобу під час виробництва.

Подальші дослідження полягали у розробленні технології виготовлення мазі в умовах аптеки та промислового виробництва, визначенні критичних параметрів технологічного процесу та його валідації.

4.2 Викладення технологічного процесу виготовлення мазі

4.2.1 Опис технологічного процесу виготовлення екстемпоральної мазі «Фітолунг», вивчення показників її якості

Далі ми розробляли технологію екстемпоральної мазі для терапії хейліту на основі рослинного екстракту «Фітол» в умовах аптеки.

Розроблення технології мазі базувалась на результатах попередньо проведених експериментальних досліджень.

Експериментальні зразки виготовляли за правилами виготовлення емульсійних систем з урахуванням температури плавлення компонентів: у ємність № 1 поміщали емульгатори гліцеролу моностеарат та полісорбат-80, сплавляли їх з вазеліном, помішуючи, за температури $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$; у ємності № 2 у воді очищеній розчиняли натрію бензоат, фітокомплекс «Фітол», перемішували та нагрівали утворений розчин до температури $(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$; додавали гідроксіетилцелюлозу і витримували близько 2 год, постійно перемішуючи. Після цього розчин з ємності № 2 додавали до сплаву емульгаторів та вазеліну у ємність № 1 і гомогенізували за допомогою гомогенізатора зв швидкістю 2500 об / хв, охолоджували до $(45 \pm 5) ^\circ\text{C}$, додавали ефірну олію чайного дерева та ефірну олію журавця рожевого, перемішували до однорідності; суміш охолоджували до $(25 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і передавали на фасування [55].

Блок-схема технології виготовлення та контролю якості основних параметрів розробленої емульсійної мазі наведена на рис. 4.7.

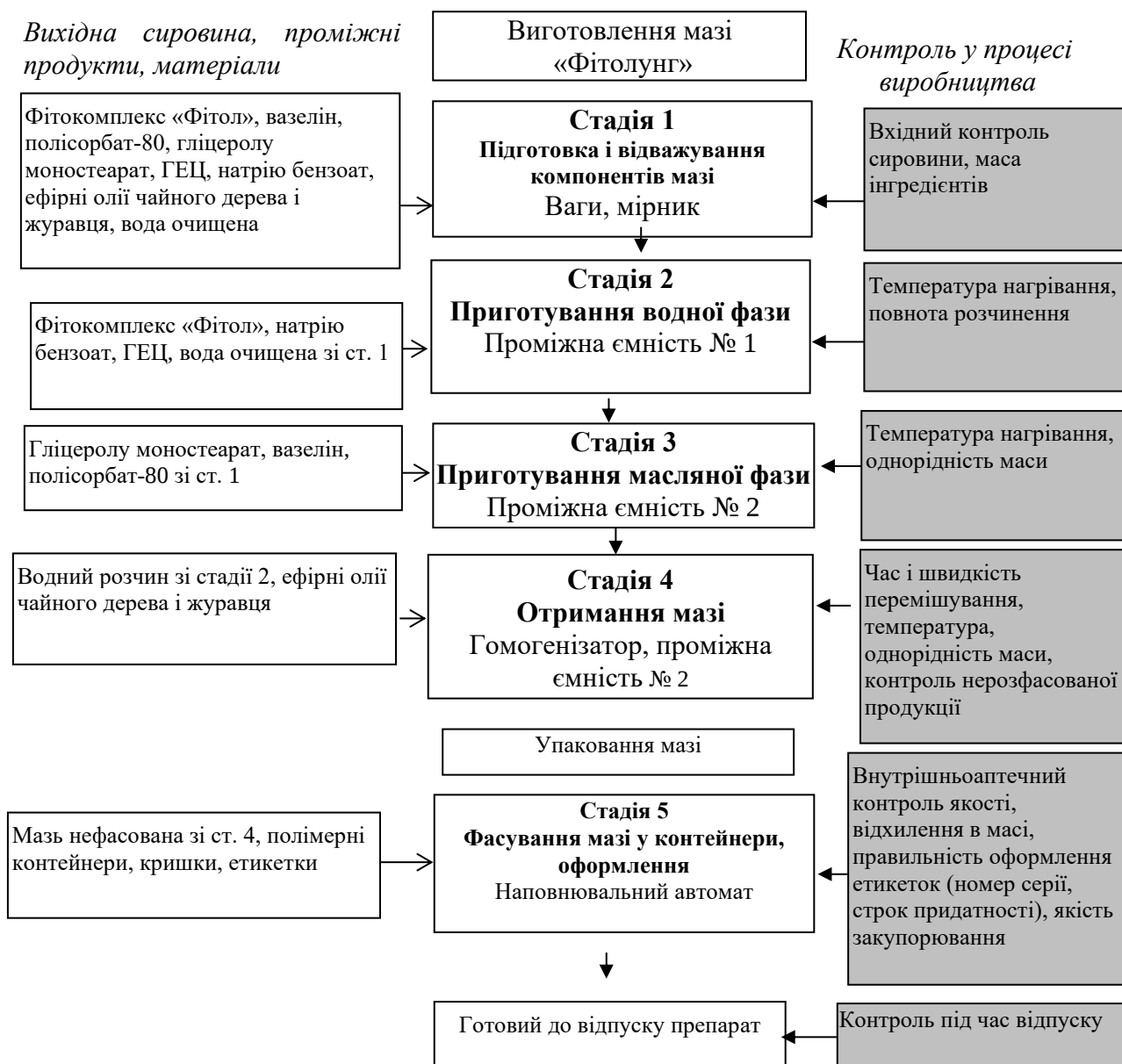


Рис. 4.7 Блок-схема виготовлення мазі «Фітолунг» в умовах аптеки

Отримана мазь є однорідною густою в'язкою масою бежевого кольору зі специфічним запахом, властивим ефірним оліям чайного дерева та журавця рожевого. Готову мазь фасують і пакують у скляні або пластикові контейнери.

За розробленою технологією виготовили три серії мазі (01062021, 02062021, 03062021) та провели проміжний контроль (табл. 4.12).

Схему валідації технологічного процесу виготовлення та контроль критичних показників екстемпоральної мазі «Фітолунг» на трьох експериментальних серіях наведено у табл. 4.13.

Таблиця 4.12

Результати проміжного контролю нерозфасованої мазі

Показник	Допустимі норми	Результати досліджень, серія		
		01062021	02062021	03062021
Опис	Однорідна, густа маса бежевого кольору зі специфічним запахом ефірних олій	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідною	Однорідна	Однорідна	Однорідна
pH	5,0-6,0	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Колоїдна стабільність	Має бути стабільною	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термостабільність	Має бути стабільною	Стабільна	Стабільна	Стабільна

Таблиця 4.13

Схема валідації технологічного процесу виготовлення екстемпоральної мазі «Фітолунг»

Критичний показник	Критерії прийнятності	Результати контролю, № серії			Оцінка відповідності	
		01062021	02062021	03062021	Так	Ні
1	2	3	4	5	6	7
Стадія 1. Підготовка і відважування компонентів мазі						
Якість сировини	Документальне підтвердження якості сировини				Так	
Статус ваг	Свідоцтво метрологічної повірки				Так	
	Калібрування ваг				Так	
Кількість сировини	Згідно з рецептурним прописом та матеріальним балансом серії					
Фітокомплекс «Фітол»	0,225 кг	0,225 кг	0,225 кг	0,225 кг	Так	
Вазелін	0,6 кг	0,6 кг	0,6 кг	0,6 кг	Так	
Полісорбат-80	0,105 кг	0,105 кг	0,105 кг	0,105 кг	Так	
Гліцеролу моностеарат	0,165 кг	0,165 кг	0,165 кг	0,165 кг	Так	
ГЕЦ	0,09 кг	0,09 кг	0,09 кг	0,09 кг	Так	

Продовження табл. 4.13

1	2	3	4	5	6	7
Натрію бензоат	0,03 кг	0,03 кг	0,03 кг	0,03 кг	Так	
Ефірна олія чайного дерева	0,03 кг	0,03 кг	0,03 кг	0,03 кг	Так	
Ефірна олія журавця	0,045 кг	0,045 кг	0,045 кг	0,045 кг	Так	
Вода очищена	до 3,0 кг	до 3,0 кг	до 3,0 кг	до 3,0 кг	Так	
Стадія 2. Приготування водної фази						
Температура нагрівання	75 ± 5 °C	70	75	80	Так	
Швидкість перемішування	100-150 об / хв	100	125	150	Так	
Час перемішування	10-12 хв	10	11	12	Так	
Контроль повноти розчинення	Візуально, відсутність нерозчинених частинок				Так	
Стадія 3. Приготування масляної фази						
Температура нагрівання	75 ± 5 °C	70	75	80	Так	
Швидкість перемішування	60-70 об / хв	60	65	70	Так	
Час перемішування	15-25 хв	15	20	25	Так	
Однорідність маси	Візуально				Так	
Стадія 4. Отримання мазі						
Швидкість перемішування	2500 об / хв	1000	1100	1200	Так	
Час перемішування	10-15 хв	10	12	15	Так	
Температура основи для уведення ефірних олій	40-50 °C	40	45	50	Так	
Однорідність маси	Візуально				Так	
Контроль нерозфасованої продукції	Відповідність показникам специфікації				Так	
Стадія 5. Фасування мазі у контейнери, оформлення						
Контроль маси вмісту контейнера	Не менше 100,0 г				Так	
Герметичність закупорювання	Візуально				Так	
Контроль якості готового продукту	Відповідність показникам специфікації				Так	

Отримані результати валідації технологічного процесу дозволяють вважати, що він є стабільним і відтворюваним, межі технологічних параметрів, які внесені до технологічної інструкції виготовлення екстемпоральної емульсійної мазі «Фітолунг», є прийнятними і дозволяють отримати якісний ЛЗ, який відповідає вимогам специфікації та ДФУ.

4.2.2 Опис технологічного процесу промислового виробництва мазі «Фітолунг»

Для виготовлення емульсійної мазі використовували стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких ЛЗ. Технологічний процес розробленої емульсійної мазі складається із 7 стадій (рис. 4.7).

Технологія емульсійної мазі «Фітолунг» складається з таких стадій: допоміжних робіт; основного технологічного процесу (приготування водної фази – розчину гідроксіетилцелюлози з водним екстрактом «Фітол» та натрію бензоатом, приготування масляної фази, приготування та гомогенізація мазі); фасування в контейнери, пакування у пачки та групову тару; відвантаження на склад готової продукції (рис. 4.7).

Розроблення технології мазі базувалось на результатах попередньо проведених експериментальних досліджень.

Стадія 1. Відважування компонентів мазі.

Для виготовлення мазі готують сировину (фітокомплекс «Фітол», вазелін, полісорбат-80, гліцеролу моностеарат, гідроксіетилцелюлоза, натрію бензоат, ефірна олія чайного дерева, ефірна олія журавця, вода очищена), яку після вхідного контролю доставляють на ділянку на транспортних візках, відважують на вагах (фітокомплекс «Фітол» та воду очищену відмірюють мірником) у збірники і передають на наступні стадії.

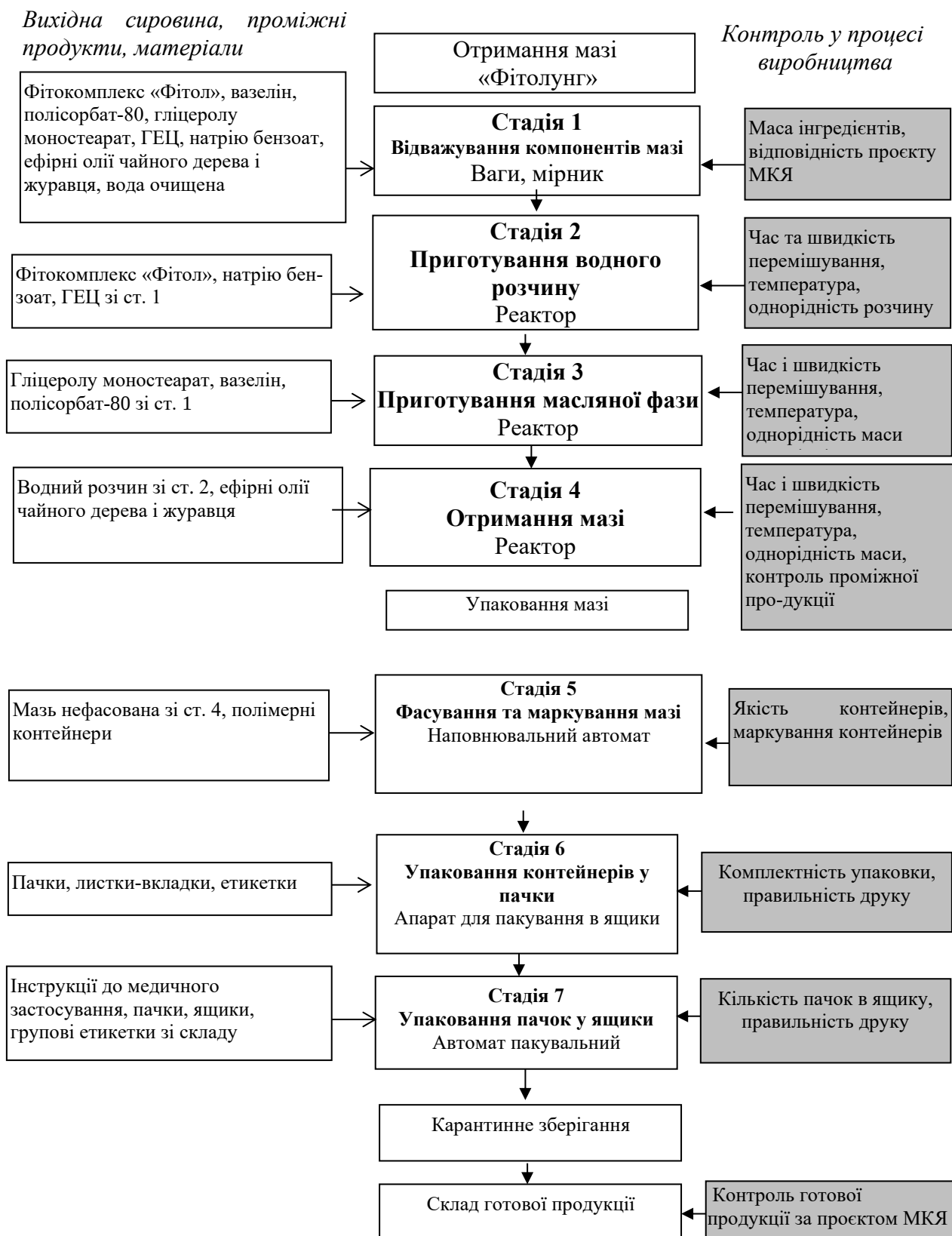


Рис. 4.7 Технологічна схема виробництва емульсійної мазі «Фітолунг»

Стадія 2. Приготування водного розчину.

Відміряну кількість води очищеної завантажують у реактор, додають попередньо відважений натрію бензоат, перемішують до повного її розчинення. Реактор прогрівають пуском в оболонку гарячої води (70 ± 5) °С, додають відважену гідроксіетилцелюлозу за допомогою мікророзпилення на поверхні води, перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 10 хв зі швидкістю 100 об / хв. Залишають на 2 год для набухання постійно перемішуючи, без подальшого нагрівання. Додають відважений густий екстракт «Фітол».

Стадія 3. Приготування масляної фази.

У реактор, прогрітий пуском в оболонку гарячої води (70 ± 5) °С, додають відважені гліцеролу моностеарат, вазелін і полісорбат-80, перемішують до однорідності протягом 15 хв зі швидкістю 70 об / хв.

Стадія 4. Отримання мазі.

У реактор-гомогенізатор з масляною фазою (стадія 3) за температури (45 ± 5) °С додають водну фазу й емульгують за допомогою лопатевої мішалки зі швидкістю 2500 об / хв до одержання однорідної суміші. Після охолодження суміші до (45 ± 5) °С додають ефірні олії чайного дерева та журавця рожевого, перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 15 хв до отримання однорідної маси. Після гомогенізації мазі й охолодження її до температури (25 ± 5) °С проводять проміжний контроль продукту, відібравши контрольні проби з різних ділянок реактора. Результати контролю мають відповідати вимогам проєкту МКЯ. Після одержання позитивних результатів міжопераційного контролю отриману мазь передають на стадію 5 «Фасування мазі».

Стадія 5. Фасування та маркування мазі.

Отриману мазь фасують у контейнери по 100,0 г. Проводять контроль точності дозування та правильності маркування контейнерів (номер серії і термін придатності).

Стадія 6. Упакування контейнерів у пачки.

Контейнери з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування та контролюють комплектність.

Стадія 7. Упакування пачок у ящики.

Пакування пачок у коробки проводять на паковальному столі. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реактора.

Серію готової продукції, на яку виданий аналітичний паспорт, відправляють на склад готової продукції. Проводять контроль готової продукції.

Отже, зазначена технологія одержання розробленої емульсійної мазі для комплексної терапії хейлітів різної етіології може здійснюватись в умовах стандартного фармацевтичного виробництва і не потребує додаткового обладнання.

Для масштабування у промислове виробництво розробленої лабораторної технології емульсійної мазі «Фітолунг» визначено критичні параметри й умови технологічного процесу, що дозволить отримати готову продукцію відповідної якості згідно з вимогами НД (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Контрольовані параметри та критерії прийнятності виготовлення мазі

Стадія	Контрольований параметр	Критерій прийнятності
1	2	3
Відважування компонентів мазі	Маса компонентів	Згідно з виробничою рецептурою
Приготування водної фази	Однорідність розчину	Однорідний прозорий розчин
	Час перемішування	10 хв
	Температура перемішування	$(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Час набухання ГЕЦ	120 хв
	Швидкість перемішування	100 об / хв
Приготування масляної фази	Однорідність маси	Однорідна маса
	Час перемішування	15 хв
	Температура перемішування	$(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Швидкість перемішування	70 об / хв
Отримання мазі	Однорідність маси	Однорідна маса
	Температура мазевої основи	$(50 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Час перемішування	15 хв
	Швидкість гомогенізації	2500 об / хв
	Температура додавання ефірних олій чайного дерева та журавця	$(45 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Контроль проміжної продукції	Згідно з виробничою рецептурою

Продовження табл. 4.14

1	2	3
Фасування та маркування мазі	Маса вмісту контейнера	100,0 г
	Правильність маркування	Візуально
Упакування контейнерів у пачки	Температура попереднього нагрівання	$(80 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Температура зварювання	$(120 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Якість зварювання	Візуально
Упакування пачок у ящики	Комплектність пакування, чіткість маркування	Візуально
	Температура попереднього нагрівання	$(80 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Температура зварювання	$(120 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Якість зварювання, довжина стрічки	Візуально

Контроль розробленої емульсійної мазі проводиться за зовнішніми ознаками: густа в'язка маса бежевого кольору зі специфічним запахом, властивим ефірним оліям чайного дерева та журавця рожевого.

Загальну оцінку ризиків здійснено на стадії обґрунтування складу і технології за процедурою «ідентифікація – аналіз – оцінка ризику» з метою визначення схеми валідаційних робіт на серіях препарату.

Далі проводили дослідження зі стандартизації розробленої мазі під умовною назвою «Фітолунг», що наведено у розділі 6.

4.3 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення основних біологічно активних сполук мазі емульсійної

Фармакологічна активність мазі пов'язана із сумою БАС рослинного походження, тому доцільно ЛЗ стандартизували за наявністю полісахаридів, таніну, флавоноїдів та ефірних олій [63].

4.3.1 Розроблення методик ідентифікації основних біологічно активних речовин мазі емульсійної

Для ідентифікації БАР кори дуба використовували реакцію з визначення катехінів. До 0,5 г мазі додавали 10 мл етанолу (30 %), нагрівали суміш зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджували

і фільтрували. До 1 мл одержаного розчину додавали 2 мл розчину 10 г / л ваніліну в хлористоводневій кислоті; з'являється червоне забарвлення (катехіни).

Ідентифікацію основних груп БАР проводили методом ТШХ. Умови реакцій наведено у розділі 2.

Полісахариди визначали після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silicagel 60 фірми Merk з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70) порівняно з розчином суміші стандартних зразків фруктози (ФСЗДФУ, кат. номер М0260, серія 1) і глюкози (CAS 50-99-7). Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном у кислому середовищі.

Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації *полісахаридів* у експериментальному зразку розробленої мазі, наведена на рис. 4.8.

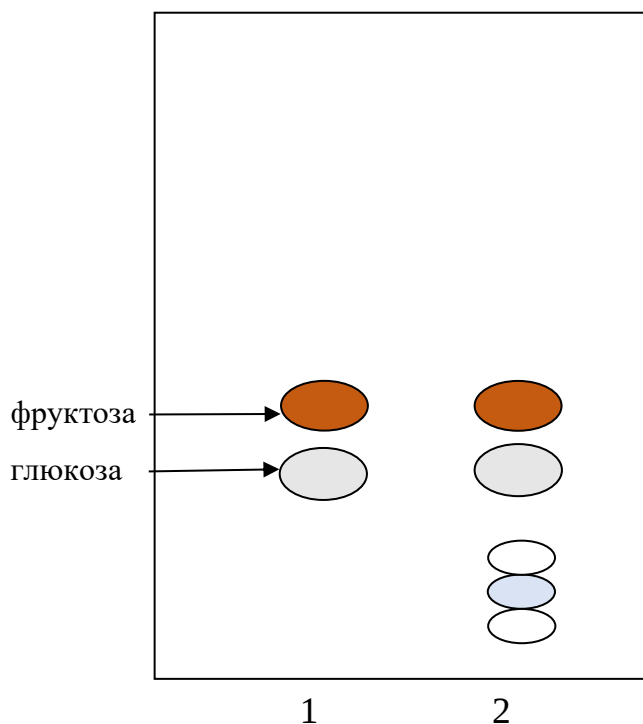


Рис. 4.8 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації полісахаридів у мазі: 1 – розчин порівняння (ФСЗ фруктози і глюкози); 2 – випробований розчин мазі

Як видно з рис. 4.8, на хроматограмі випробовуваного розчину проявилися зони: світло-сіра флуоресційна зона на рівні зони глюкози на хроматограмі розчину порівняння; безпосередньо вище неї – темно-коричнева флуоресційна зона, що відповідає зоні фруктози на хроматограмі розчину порівняння.

Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації суми флавоноїдів у експериментальному зразку розробленої мазі, наведена на рис. 4.9.

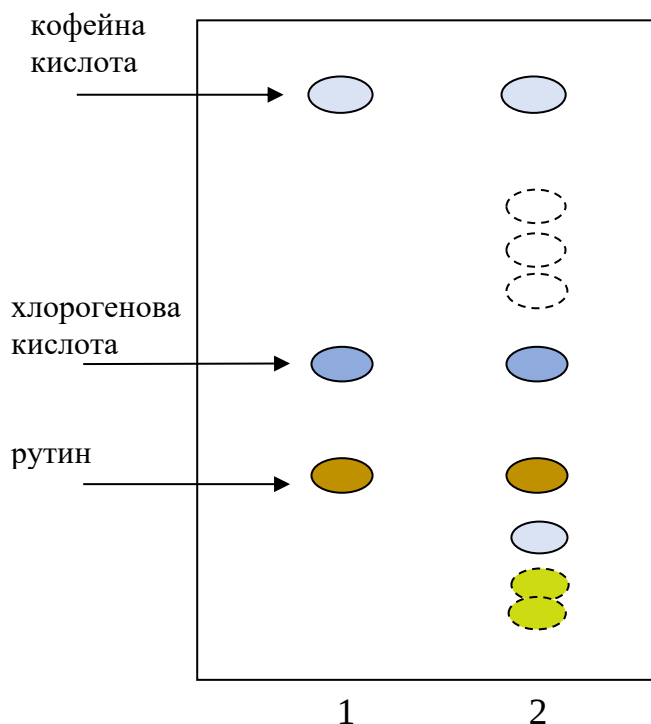


Рис. 4.9 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин флавоноїдної природи у мазі: 1 – розчин порівняння (РСЗ рутину, хлорогенової та кофейної кислот); 2 – випробовуваний розчин мазі

Як видно з рис. 4.9, на хроматограмі випробовуваного розчину проявилися зони: жовтаво-коричнева флуоресційна зона на рівні зони рутину на хроматограмі розчину порівняння; нижче та безпосередньо вище неї – жовтуватозелена та блакитна флуоресційні зони, що відповідає зоні хлорогенової кислоти на хроматограмі розчину порівняння; вище неї – блакитна флуоресційна зона, що відповідає кофейній кислоті на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися також інші зони.

Ідентифікацію *дубильних речовин* проводили з використанням рухомої фази вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5 : 10 : 85) порівняно зі стандартним зразком катехіну з детектуванням висушених пластинок анісовим альдегідом.

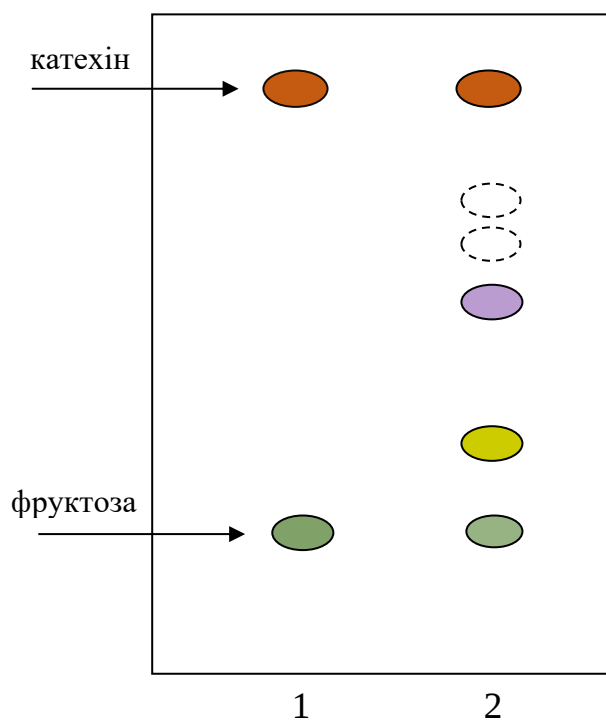


Рис. 4.10 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації дубильних речовин у мазі: 1 – розчин порівняння (РСЗ катехіну); 2 – випробовуваний розчин мазі

Як видно з рис. 4.10, на хроматограмі випробовуваного розчину проявилися коричнева флуоресціфна зона на рівні зони катехіну на хроматограмі розчину порівняння, а також можуть проявлятися інші зони.

Ефірні олії чайного дерева і журавця рожевого ідентифікували після вилучення з експериментального зразка мазі гептаном із використанням рухомої фази етилацетат – гептан (20 : 80) (рис. 4.11).

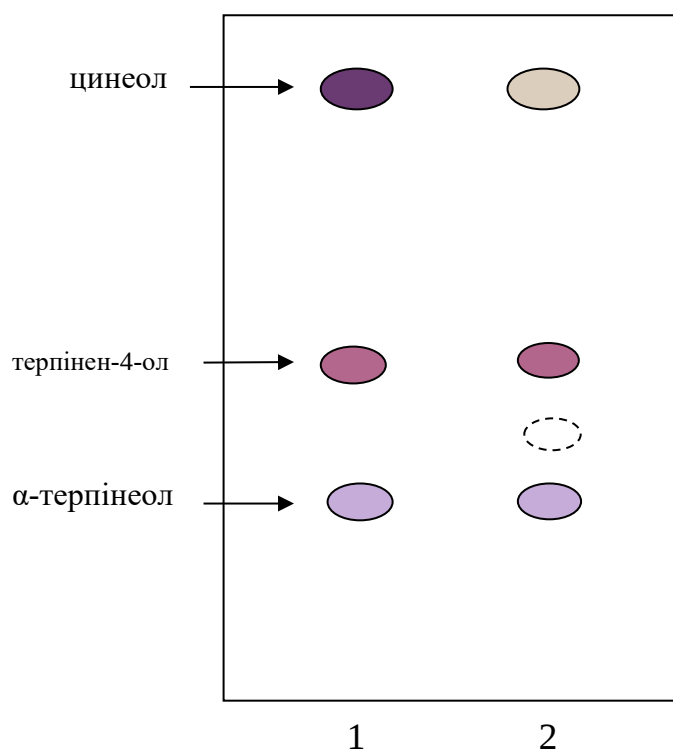


Рис. 4.11 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації ефірних олій у мазі: 1 – розчин порівняння (РСЗ цинеол, терпінен-4-ол і α-терпінеол); 2 – випробовуваний розчин з мазі

Як видно з рис. 4.11, на хроматограмі випробовуваного розчину проявилися зони: коричнювато-фіолетова флуоресційна зона на рівні зони α-терпінеолу на хроматограмі розчину порівняння; вище неї – коричнювато-фіолетова флуоресційна зона, що відповідає зоні терпінен-4-олу на хроматограмі розчину порівняння; вище неї – фіолетово-коричнева (менш забарвлена) флуоресціююча зона, що відповідає цинеолу на хроматограмі розчину порівняння.

4.3.2 Розроблення методик кількісного визначення основних біологічно активних речовин мазі емульсійної

Вміст полісахаридів (інуліну й інших водорозчинних), у міліграмах, має бути не менше 10,0 мг на 1,0 г мазі.

Результати кількісного визначення полісахаридів і метрологічні характеристики середнього результату 6-ти серій мазі наведені в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

**Метрологічні характеристики середнього результату
кількісного визначення полісахаридів у мазі**

№ серії	Вміст полісахаридів, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	12,47	0,0860	0,2933	0,1197	0,7540	0,3078	2,54	6,22
2	12,29							
3	12,06							
4	11,72							
5	12,35							
6	11,87							

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках мазі в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. По відношенню маси вагової форми, отриманої з 9 наважок мазі, до визначеної кількості полісахаридів будували градувальний графік залежності (табл. 4.16, рис. 4.12).

Таблиця 4.16

**Вихідні дані для розрахунку валідаційних характеристик методики
з визначення полісахаридів**

% від робочої концентрації	Маса наважки мазі, г	Маса вагової форми, г
80	4,0009	0,8016
85	4,2517	0,8517
90	4,5007	0,9023
95	4,7509	0,9509
100	5,0020	1,0013
105	5,2528	1,0504
110	5,5013	1,1008
115	5,7541	1,1506
120	6,0031	1,2012

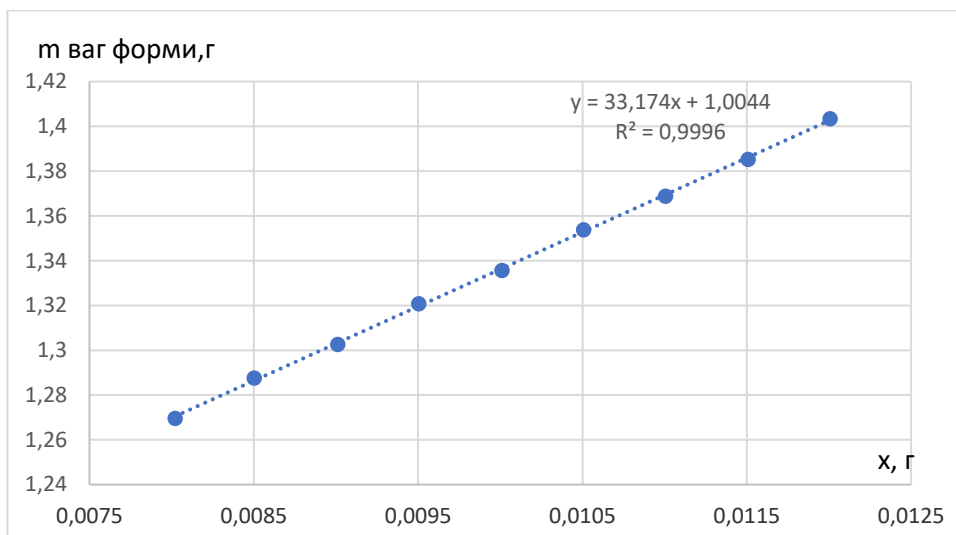


Рис. 4.12 Градувальний графік залежності кількості полісахаридів у мазі від маси вагової форми

Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми від кількості полісахаридів наведено у табл.4.17.

Таблиця 4.17

Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми від кількості полісахаридів

Величина	Значення	Критерій (для допусків (95,0–105,0) %, g=9)	Висновок
B	0.9959	—	—
S _b	0.0013	—	—
A	0.4883	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1, то ≤ 1.6	Відповідає
S _a	0.1348	—	—
S ₀	0.0518	≤ 0.84	—
R	1.0000	≥ 0.9981	Відповідає

Як видно з табл. 4.17, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення полісахаридів підтверджується у діапазоні обраних концентрацій. Високе значення коефіцієнта кореляції ($r = 1,0000$) задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r = 0,9981$) і підтверджує лінійність методики.

Для визначення полісахаридів методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0,17) менше критичного значення для збіжності результатів (1,60 %) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення полісахаридів у мазі**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,17	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,09	$\leq 0,51$	

Кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид здійснювали за методикою монографії ДФУ «Нагідок настойка» [ДФУ, т.3, с.402].

Вміст суми флавоноїдів (X), у міліграмах, у перерахунку на гіперозид обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 625}{m} \quad (4.1)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,
m – маса наважки випробовуваної мазі, у г.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид має бути не менше 0,6 мг на 1,0 г мазі.

Під час проведення кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на гіперозид установили, що абсорбційний спектр поглинання досліджуваного розчину після реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду характеризується доволі пологим максимумом поглинання за довжини хвилі 425 нм, що дозволяє запропоновану методику використовувати в аналізі цієї ЛФ (рис. 4.13).

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках мазі в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. По відношенню середніх значень оптичної густини для кожного з 9 розчинів до визначеної кількості флавоноїдів у перерахунку на гіперозид будували градувальний графік залежності (рис. 4.14, табл. 4.19).

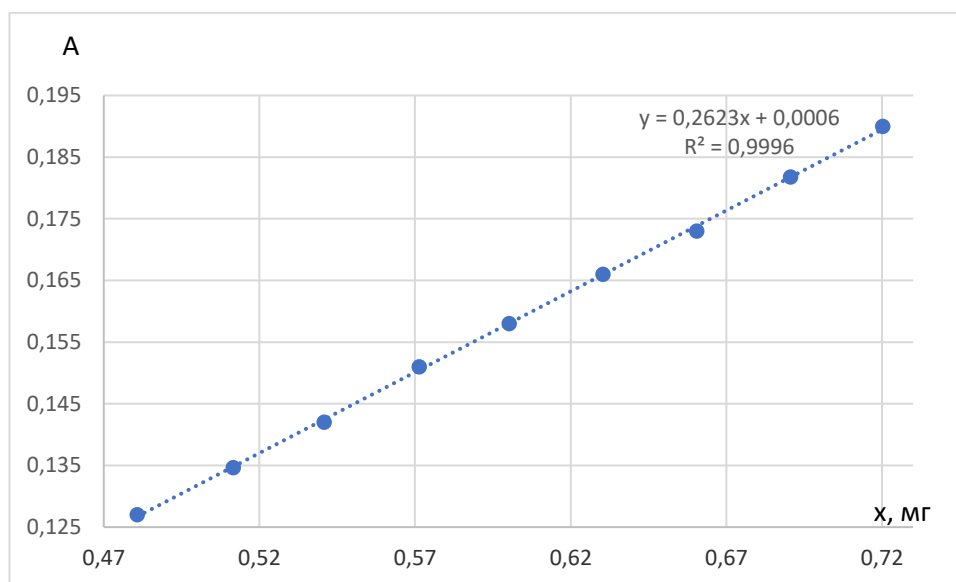


Рис. 4.14 Градувальний графік залежності оптичної густини від кількості флавоноїдів у мазі

Таблиця 4.19

**Метрологічні характеристики лінійної залежності
оптичної густини від кількості флавоноїдів**

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95.0 – 105.0 %), g=9)	Висновок
B	0.9911	—	—
S _b	0.0073	—	—
A	0.9121	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1, то ≤ 1.6	Відповідає
S _a	0.7384	—	—
S ₀	0.2845	≤ 0.84	—
R	0.9998	≥ 0.9981	Відповідає

Як видно з табл. 4.19, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид підтверджується у діапазоні обраних концентрацій. Високе значення коефіцієнта кореляції $r = 0,9998$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0,9981$) і підтверджує лінійність між «уведеною» і «знайденою» кількістю.

Таблиця 4.20

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення флавоноїдів у мазі**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,60	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,04	$\leq 0,51$	

Для визначення флавоноїдів у перерахунку на гіперозид методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0,60) менше критичного значення для збіжності результатів (1,60 %) (табл. 4.20).

Кількісний *вміст танінів* проводили, як зазначено у ст. «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині» (2.8.14) і монографії «Дуба кора» за ДФУ [23].

Вміст танінів у перерахунку на пірогалол, у міліграмах, обчислювали за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{625 \cdot (A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1} \quad (4.2)$$

де m_1 – маса випробовуваного зразка, г;

m_2 – маса пірогалолу, г.

Вміст танінів у перерахунку на пірогалол має бути не менше 2,20 мг на 1,0 г мазі.

Результати визначення кількісного вмісту танінів у перерахунку на пірогалол 6-ти серій мазі наведено в табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення танінів у перерахунку на пірогалол у мазі

№ серії	Вміст танінів у перерахунку на пірогалол, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	2,314	0,0063	0,0797	0,0325	0,2048	0,0836	3,52	8,62
2	2,393							
3	2,258							
4	2,447							
5	2,375							
6	2,469							

За методикою кількісного визначення танінів у перерахунку на пірогалол установили, що максимуми абсорбційних спектрів поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння пірогалолу після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом співпадають і спостерігаються за довжини хвилі 760 нм (рис. 4.15).

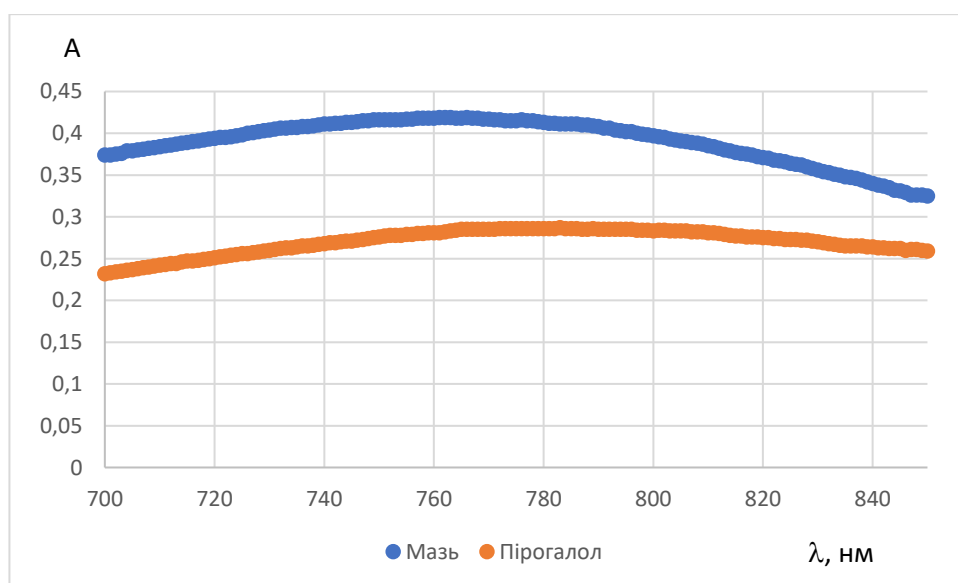


Рис. 4.15 Абсорбційні спектри поглинання експериментального зразка мазі після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом

Для визначення лінійності проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) в концентрації від 80 до 120 % від обраної водних розчинів витяжок з мазі, отриманих за методикою ДФУ після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом, визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 760 нм. По відношенню середніх значень оптичної густини для кожного з 9 розчинів до визначеної кількості танінів будували градувальний графік залежності (табл. 4.22, рис. 4.16).

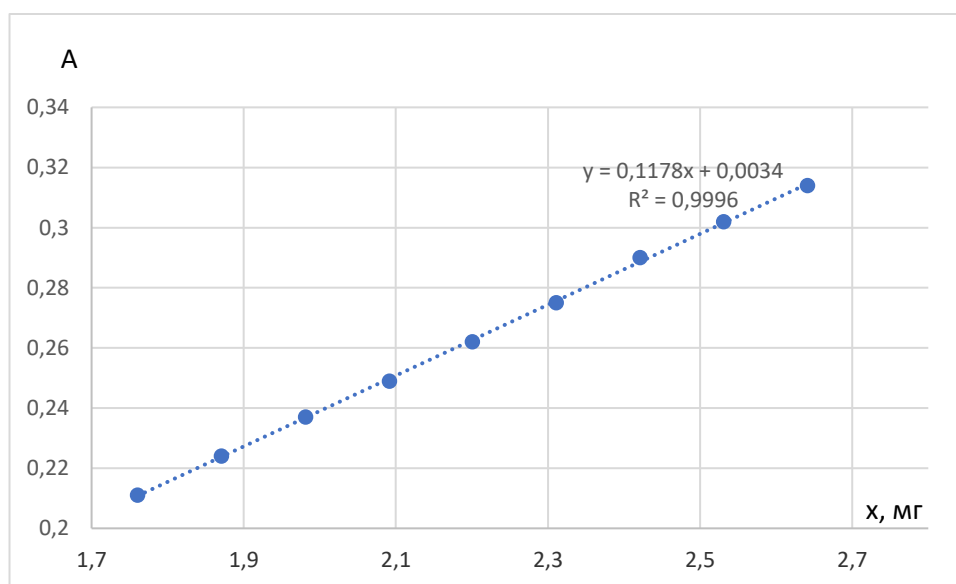


Рис. 4.16 Градувальний графік залежності оптичної густини від кількості танінів у мазі

Таблиця 4.23

**Метрологічні характеристики лінійної залежності
оптичної густини від кількості танінів у мазі**

Величина	Значення	Критерії	Висновок
B	0,9896	—	—
S_b	0,0068	—	—
A	1,2925	1) $\leq 1,8595 \cdot s_a$ 2) якщо не виконується 1, то $\leq 2,60$	Відповідає
S_a	0,6878	—	—
S_0	0,2643	$\leq 0,84$	Відповідає
R	0,9998	$\geq 0,9981$	Відповідає

Правильність і прецизійність визначали з результатів, отриманих за визначенням лінійності (табл. 4.24, рис. 4.17).

Таблиця 4.24

**Результати визначення правильності і прецизійності
кількісного вмісту танінів у мазі**

% від робочої концентрації	Маса наважки мазі, г	Оптична густина	
		випробовуваного розчину	випробовуваного розчину після струшування зі шкірним порошком
80	0,4003	0,346	0,135
85	0,4251	0,364	0,140
90	0,4505	0,379	0,142
95	0,4752	0,407	0,158
100	0,5003	0,424	0,162
105	0,5251	0,448	0,173
110	0,5503	0,475	0,185
115	0,5754	0,491	0,189
120	0,6005	0,511	0,197

Установлено, що методика лінійна в межах концентрацій від 80 до 120 %, оскільки коефіцієнт кореляції $0,9998 \geq 0,9981$; методика є прецизійною тому, що знайдене значення відносного довірчого інтервалу $\Delta Z \% = 0,60 \% \leq 1,60 \%$ (систематична похибка методики менше регламентованих допусків вмісту), і правильною, оскільки виконується критерій практичної незначущості систематичної похибки 0,28 %.

Таблиця 4.25

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення танінів у мазі**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,60	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,28	$\leq 0,51$	

Вміст ефірної олії в препараті, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{(m_1 - m_2) \times 1000}{m} \quad (4.3)$$

де m – маса препарату, г;

m_1 – маса колби з ефірною олією, г;

m_2 – маса порожньої колби, г.

Вміст ефірної олії в 1,0 г мазі має бути не менше 10,0 мг.

Результати кількісного визначення ефірної олії у 6-ти серіях мазі наведено в табл. 4.25.

Таблиця 4.25

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення ефірної олії в мазі

№ серії	Вміст ефірної олії, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	10,23	0,0784	0,2799	0,1143	0,7197	0,2938	2,78	6,81
2	10,48							
3	10,54							
4	10,42							
5	10,69							
6	11,05							

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках мазі в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. По відношенню маси вагової форми, отриманої з 9 наважок мазі, до визначеної кількості ефірних олій будували градувальний графік залежності (табл. 4.26, рис. 4.18).

Таблиця 4.26

**Результати визначення правильності і прецизійності
кількісного вмісту ефірної олії у мазі**

% від робочої концентрації	Маса наважки мазі, г	Маса вагової форми, г
80	0,8009	0,00802
85	0,8503	0,00851
90	0,9007	0,00903
95	0,9505	0,00949
100	1,0002	0,00998
105	1,0508	0,01051
110	1,1006	0,01103
115	1,1502	0,01149
120	1,2001	0,01198

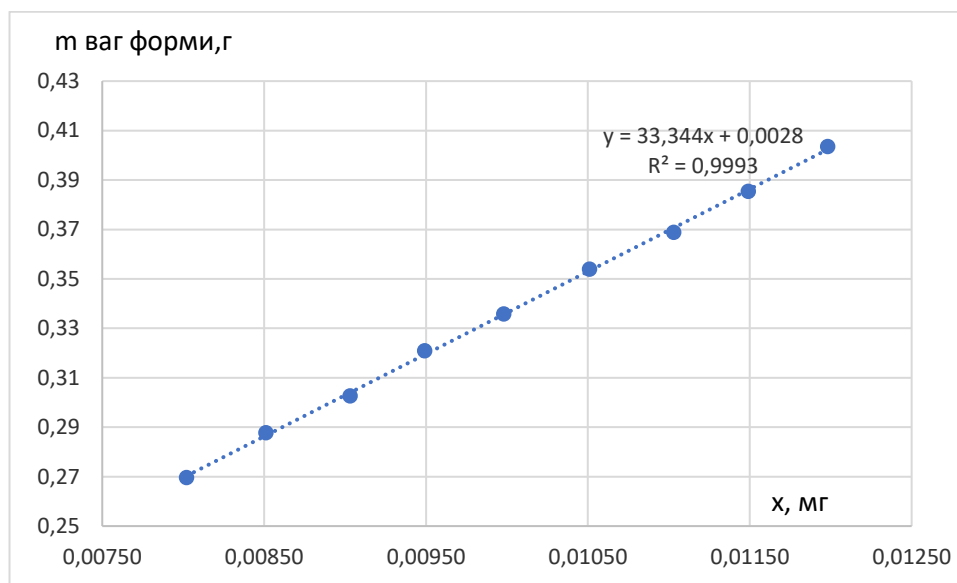


Рис. 4.18 Градувальний графік залежності концентрації ефірних олій від маси вагової форми в мазі

Таблиця 4.27

**Метрологічні характеристики лінійної залежності маси
вагової форми від кількості ефірної олії**

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95.0 – 105.0 %), g=9	Висновок
B	0.9945	—	—
S _b	0.0042	—	—
A	0.5496	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 1.6	Відповідає
S _a	0.4240	—	—
S ₀	0.1626	≤ 0.84	—
R	0.9999	≥ 0.9981	Відповідає

Як видно з табл. 4.27, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення ефірних олій підтверджується у діапазоні концентрацій ($r = 0,9999$ задовольняє вимогам критерію прийнятності $\geq r = 0,9981$).

Для визначення ефірних олій методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0,17) менше критичного значення для збіжності результатів (1,60 %) (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення ефірних олій**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,34	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,01	$\leq 0,51$	

Висновки до розділу 4

1. Досліджено органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні властивості експериментальних зразків мазі. Мікроскопічне дослідження зразків мазі показало рівномірний розподіл частинок дисперсної фази в дисперсійному середовищі.

2. Дослідженнями антимікробної активності експериментальних зразків встановлено, що оптимальною основою мазі для терапії хейліту є емульсія, яка забезпечує кращі показники вивільнення АФІ порівняно з абсорбційними основами.

3. За результатами реологічних досліджень встановлено, що введення комплексу АФІ зменшує структурну в'язкість основи мазі. Показана здатність мазі розріджуватися зі збільшенням градієнта швидкості зсуву, що сприятиме рівномірному розподілу АФІ під час технологічного процесу та легкому нанесенню мазі на шкіру.

4. Вивчення текстурних властивостей експериментальних зразків мазі (когезія, адгезія та пружність) також підтвердило задовільну намащуваність зразка.

5. За результатами проведених досліджень розроблено склад емульсійної мазі для лікування хейліту, до складу якої входить вазелін 20 %, емульгатори гліцеролу моностеарат 5,5 %, полісорбат-80 3,5 %, гідроксіетилцелюлоза 3 %, фітокомплекс АФІ «Фітол» 7,5 % та ефірні олії чайного дерева 1,0 % і журавця рожевого 1,5 %, вода очищена до 100 %.

6. Проведено випробування ефективності антимікробних консервантів та обґрунтовано мінімальну дієву концентрацію натрію бензоату в кількості 0,1 %.

7. Розроблено технологічний процес виготовлення емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» в умовах аптеки та промислового виробництва, який складається зі стадій: відважування компонентів мазі; приготування вод-

ної фази, приготування масляної фази, отримання мазі; фасування та маркування мазі; упакування контейнерів у пачки; упакування пачок у ящики. Визначено критичні технологічні параметри отримання препарату.

8. Проведено дослідження із валідації технологічного процесу в умовах аптеки розробленої мазі та отримано документальне підтвердження ефективного відтворення процесу її виготовлення.

9. Методом ТШХ досліджено якісний склад мазі та доведено наявність рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози, цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, катехіну.

10. Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення БАР у складі мазі «Фітолунг»: полісахаридів (не менше 10 мг / г), суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (не менше 0,6 мг / г), суми танінів у перерахунку на пірогалол (не менше 2,20 мг / г) та ефірної олії (не менше 10,0 мг / г).

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 4(44.).Р. 19-27. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286306

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ОПОЛІСКУВАЧА ПОРОЖНИНИ РОТА КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ ГАЛІТОЗУ

Поширеність галітозу є надзвичайно високою і становлять понад половину населення земної кулі. За результатами незалежних опитувань, майже 50 % респондентів стверджують, що неприємний запах з рота суттєво шкодить успішній кар'єрі його власника (особливо, якщо професійна діяльність пов'язана зі спілкуванням), 20 % вважають галітоз одним із найбільш неприємних фізіологічних проявів у порожнині рота людини [19, 58, 120].

Провідне місце в загальній гігієні людини посідає індивідуальна гігієна порожнини рота, яка є частиною первинної профілактики стоматологічних захворювань. Сучасні технології дозволили здійснити рух уперед у цій галузі, однією з ланок є створення нових засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота [45, 58].

Індивідуальна гігієна порожнини рота є важливим елементом загальної гігієни людини. Недостатня гігієна порожнини рота може призвести до розвитку різноманітних стоматологічних захворювань, таких як карієс, гінгівіт, пародонтит, а також неприємного запаху з рота (галітозу). Деякі дослідження показують, що на галітоз можуть страждати від 25 до 50 % населення земної кулі. Галітоз може бути тимчасовим або хронічним станом, і його виникнення залежить від багатьох таких факторів, як стан здоров'я, дієти, способу життя, гігієни порожнини рота тощо [185, 186]. У разі наявності галітозу важливо звернутись до спеціаліста для отримання діагностики та лікування [148, 185, 186].

Сьогодні, завдяки розвитку технологій на ринку з'являється все більше нових засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота, а саме: зубні пасти, зубні щітки, зубні нитки, ірригатори тощо. Вибір засобу для індивідуальної гігієни порожнини рота має залежати від таких індивідуальних особливостей людини, як стан здоров'я, вік, особливості будови ротової порожнини тощо [128, 146, 148].

На першому етапі роботи ми вирішили дослідити вітчизняний фармацевтичний ринок щодо присутності на ньому засобів догляду за порожниною рота. Зокрема нас цікавили еліксири та ополіскувачі порожнини рота.

5.1 Аналіз вітчизняного аптечного асортименту засобів догляду за ротовою порожниною (еліксирів та ополіскувачів)

За інформацією Компендіуму станом на 01.01.21 р. (з доповненнями на 15.08.22 р.), аптечний асортимент засобів догляду за ротовою порожниною (Косметика. 4.1.2. Ополіскувачі порожнини рота) представлений 99 гігієнічними ДД (ополіскувачі порожнини рота, еліксири та бальзами), здатними усунути запальні процеси тканин ясен і їх кровоточивість, чутливість зубної емалі та галітоз [24, 25, 34].

Дані частоти використання АФІ у засобах догляду за ротовою порожниною (еліксири, бальзами та ополіскувачі порожнини рота) наведено на рис. 5.1 та 5.2.



Як видно з рис. 5.1, на сьогодні асортимент еліксирів, бальзамів та ополіскувачів порожнини рота достатньо широкий, однак вони, в основному, містять як АФІ синтетичні сполуки: натрію фторид, амінофторид олова, хлоргексидину біглюконат, цинку хлорид, калію нітрат, цинку лактат, ментол, тимол тощо). Часто такі засоби не підходять пацієнтам, які мають підвищену чутливість на конкретні складові, для використання тривало, а також тим, хто надає перевагу природним сполукам в якості лікарських препаратів.

У досліджуваному асортименті засобів містяться також АФІ рослинного походження (ефірні олії, екстракти, індивідуальні БАС) (рис. 5.2). За результатами аналізу використання АФІ рослинного походження у складі засобів по догляду за ротовою порожниною (еліксири, бальзами та ополіскувачі порожнини рота), найчастіше уживаними є кора дуба, ромашка, чабрець, шавлія, олія чайного дерева, м'ята.

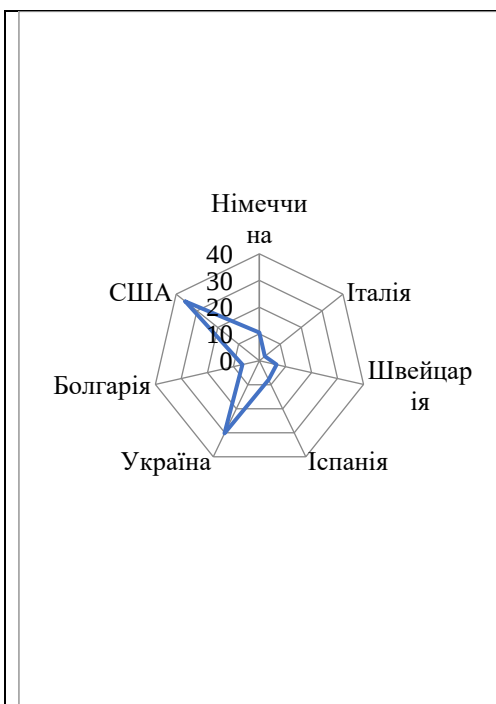


Рис. 5.3 Постачання країнами-виробниками засобів догляду за порожниною рота, %

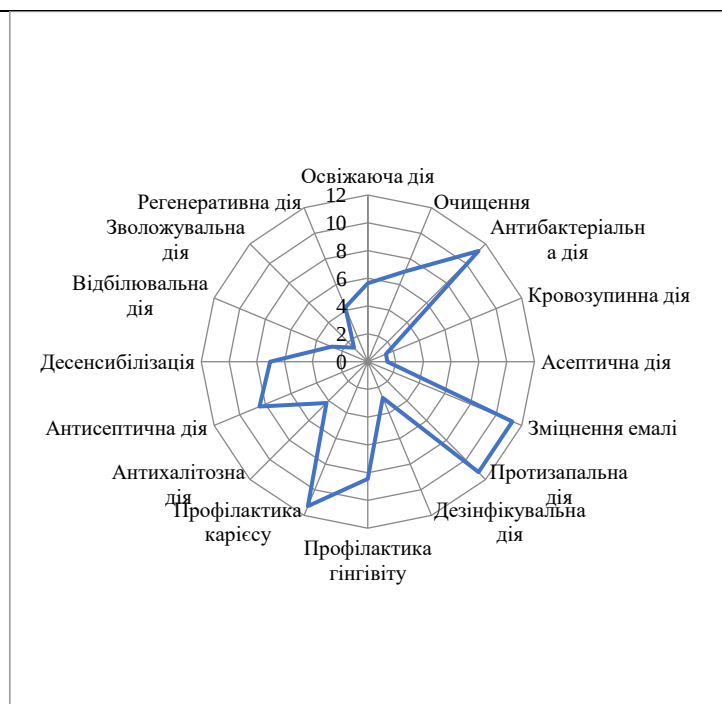


Рис. 5.4 Фармакотерапевтична дія засобів догляду за порожниною рота, %

Як видно з рис. 5.3, на український фармацевтичний ринок засоби з догляду за порожниною рота поставляють США – 36 %, Україна – 30 %, Німеччина – 11 %, Іспанія – 8 %, Болгарія – 7 %, Швейцарія – 7 %, Італія – 3 %.

За фармакотерапевтичною дією засоби догляду за порожниною рота (рис. 5.4) розподіляються таким чином: антибактеріальна, протизапальна, зміцнювальна емалі та профілактична проти карієсу – по 11 %, антисептична та профілактика гінгівіту – по 8 %, десенсибілізаційна та очищувальна – по 7 %, водночас антигалітозна – лише 4 %, дезінфікувальна – 3 %, інші – менше 3 %.

Більше того, ополіскувачі, присутні на вітчизняному фармацевтичному ринку мають, низку недоліків: досить великий вміст етанолу; за тривалого застосування (використовувати засіб понад 14 днів поспіль не рекомендується) можливий розвиток стоматиту; харчові барвники, що входять до складу, фарбують органи порожнини рота; з часом на емалі можуть з'явитися пігментні плями і тріщини, що погіршить стан порожнини рота; висока ціна. Тому нашим завданням було розробити препарат для застосування протягом тривалого часу і більш широкому колу споживачів.

5.2 Комплексні дослідження з розроблення складу ополіскувача порожнини рота

5.2.1 Дослідження з обґрунтування складу фітоекстракту протизапальної та антимікробної дії

Отже, з огляду на те, що сьогодні в Україні особливо актуальною є проблема вітчизняного виробництва ЛП, а також забезпечення їх конкурентоздатності для споживачів, і через те, що на вітчизняному фармацевтичному ринку відсутні антигалітозні лікувально-профілактичні препарати, метою нашої подальшої роботи стало розроблення складу й лабораторної технології лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота на основі рослинного діючого компонента та вивчення показників його якості.

Попри те, що фітопрепарати не можуть повністю замінити синтетичні, вони мають тривалий досвід широкого застосування. Важливою є можливість урахування індивідуального щадного підходу до терапії хворих, зокрема і для екстемпорального виготовлення препаратів [19, 58].

На основі даних літературних джерел та наукових досліджень власних та інших авторів [58, 77, 78, 83,] нами було обрано найбільш перспективну для отримання екстракту таку ЛРС (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Хімічний склад та фармакологічна дія БАР лікарської рослинної сировини ополіскувача порожнини рота

ЛРС	Хімічний склад	Фармакологічна дія
1	2	3
Лопуха великого корені (<i>Radices Arctii lappae</i>)	Інулін, сесквітерпеноїди, флавоноїди, слиз, фенольні сполуки, ефірна олія, протеїн, моно- і дисахариди, жирна олія, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни С та В, смоли, макро- та мікроелементи	Протизапальна, проти-вірусна, імуномодулювальна, бактерицидна, анаболізувальна, ранозагоювальна, антимікробна, антисептична, в'язуча
Нагідок лікарських квітки (<i>Flores Calendulae officinalis</i>)	Каротиноїди, флавоноїди, тритерпенові глікозиди, вуглеводи парафінового ряду, смоли, слизи, гіркоти, органічні кислоти (яблучна, пентадецилова, саліцилова), аскорбінова кислота, макро- та мікроелементи	Протизапальна, ранозагоювальна, бактерицидна, спазмолітична, антиоксидантна, репаративна
Оману високого кореневища і корені (<i>Rhizomata et radices Inulae helenii</i>)	Ефірна олія, сесквітерпени, вітамін Е, сапоніни, смоли, камеді, слизи, пігменти, алкалоїди, полісахариди, макро- та мікроелементи	Протизапальна, антимікробна, спазмолітична, бактеріостатична, фунгіцидна
Подорожника великого листя (<i>Folia Plantaginis major</i>)	Полісахариди, флавоноїди, глікозид аукубін, гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, неохлорогенова), каротин, холін, споніни, вітаміни С і К, дубильні й пектинові речовини	Протизапальна, протимікробна, кровоспинна, репаративна, анальгезувальна, в'язуча

Попередній скринінг показав відсутність посилення антимікробних властивостей багатокомпонентного рідкого екстракту при збільшенні вмісту нагідок лікарських квіток, подорожника великого листя та цикорію дикого коренів у складі екстракту вище 0,5 частин кожного.

З метою визначення найпотужнішого складу фітокомплексу для ополіскувача порожнини рота щодо впливу на основні ланки патологічного процесу, було проведено дослідження їх антимікробної активності (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Результати дослідження антимікробної активності експериментальних зразків рідкого екстракту для ополіскувача порожнини рота

Зразок	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
1	17,2 ± 0,2	15,5 ± 0,5	18,0 ± 0,5	20,1 ± 0,4
2	19,7 ± 0,4	16,8 ± 0,3	19,3 ± 0,2	22,0 ± 0,8
3	22,5 ± 0,2	19,2 ± 0,2	22,1 ± 0,2	23,0 ± 0,2
4	22,0 ± 0,2	18,7 ± 0,6	19,8 ± 0,1	22,2 ± 0,4
5	21,6 ± 0,5	19,0 ± 0,2	19,8 ± 0,4	22,5 ± 0,5
6	19,5 ± 0,5	18,5 ± 0,5	22,0 ± 0,5	23,0 ± 0,2
7	22,7 ± 0,6	19,1 ± 0,3	22,0 ± 0,2	23,3 ± 0,5
8	20,0 ± 0,3	18,3 ± 0,2	19,1 ± 0,2	22,2 ± 0,6
9	21,5 ± 0,5	19,0 ± 0,5	21,8 ± 0,6	23,0 ± 0,5

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Результати табл. 5.3 показали, що всі зразки багатокомпонентного екстракту із вмістом лопуха корені 4,5 частин мають вищі показники антимікробної активності. Збільшення вмісту шавлії лікарської листя та оману високого кореневища і корені до 1,5 частин привело до деякого збільшення антимікробної активності, а збільшення вмісту хвоща польового стебла майже не вплинуло на зміну антимікробної активності. Тобто, найкращі показники мав багатокомпонентний екстракт (зразок № 7) з таким співвідношенням компонентів:

лопуха корені, шавлії лікарської листя, оману високого кореневищ і коренів, хвоща польового стебел, нагідок лікарських квіток, подорожника великого листя, цикорію дикого коренів – 4,5 : 1,5 : 1,5 : 1 : 0,5 : 0,5 : 0,5, який і використовувався у подальших дослідженнях.

5.2.2 Дослідження технологічних властивостей і обґрунтування технології рідкого фітоекстракту

Оскільки до складу фітокомпозиції входять різні частини рослин у певній пропорції необхідно було визначити технологічні показники суміші рослинної сировини. Методики досліджень наведені в розділах 2 і 3. Кількісні значення таких технологічних властивостей досліджуваної фітокомпозиції, як насипний об'єм, насипна густина, коефіцієнт набухання, коефіцієнт поглинання екстрагенту, екстрактивні речовини, плинність тощо, наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Результати визначення технологічних властивостей фітокомпозиції для лікування галактозу (n = 5)

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	Мл	$162,00 \pm 1,87$
Насипний об'єм після усадки, V_{10}	Мл	$156,80 \pm 1,54$
Насипний об'єм після усадки, V_{500}	Мл	$143,40 \pm 1,90$
Насипний об'єм після усадки, V_{1250}	Мл	$138,00 \pm 2,31$
Здатність до усадки, $V_0 - V_{1250}$	Мл	24,00
Насипна густина до усадки, m / V_0	г / мл	$0,206 \pm 0,06$
Насипна густина після усадки, m / V_{1250}	г / мл	$0,217 \pm 0,07$
Вологість	%	$9,32 \pm 0,32$
Коефіцієнт набухання (Кн) у воді Р	–	$3,82 \pm 0,09$
Коефіцієнт поглинання (Кп) у воді Р	–	$2,55 \pm 0,07$
Зола загальна	%	$7,36 \pm 0,19$
Екстрактивні речовини	%	$26,44 \pm 0,36$
Плинність	с / 100 г	$24,18 \pm 0,59$
Кут природного укусу	–	$42,6 \pm 0,8$

Як видно з даних табл. 5.4, різниця в насипному об'ємі фітокомпозиції до усадки і після усадки становить 24 мл, тобто загальний об'єм суміші зменшується на 18 %, насипна густина після усадки зростає незначно – з 0,206 до 0,217 г / мл. Отримані результати свідчать, що між частинками рослинної сировини фітокомпозиції є досить велика кількість повітря, а сама суміш має невисокий коефіцієнт усадки та значення насипної густини.

Також нами були проведені розрахунки кількості екстрагенту з урахуванням визначених коефіцієнтів набухання і поглинання сировиною екстрагенту та отримання об'єму витяжки для встановленого значення DER.

Для отримання екстракту в лабораторних умовах використовували перколятор із загальним об'ємом 1,9 дм³, діаметром 90 мм та висотою 300 мм. Маса фітокомпозиції, завантаженої у перколятор, становила 0,3 кг.

Об'єм, який буде займати суха рослинна сировина досліджуваної фітокомпозиції у перколяторі, визначали за формулою:

$$V_{\text{сир.перк.}} = M / \rho_{\text{нас.}} = 0,3 / 0,217 = 1,38 \text{ л.} \quad (4.4)$$

Тобто досліджувана сировина займе 70 % від загального об'єму перколятора.

Для розрахунку об'єму, необхідного для отримання «дзеркала» висотою 50 мм над сировиною у перколяторі, використовували формулу визначення площі циліндра:

$$V_{\text{дзеркала}} = \pi \cdot r^2 \cdot h = 3,14 \cdot 45^2 \cdot 50 = 0,32 \text{ л.} \quad (4.5)$$

Об'єм екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту, обчислювали за формулою:

$$V_{\text{екс.шр.}} = M \cdot K_{\text{п.}} = 0,3 \cdot 2,55 = 0,765 \text{ л.} \quad (4.6)$$

Коефіцієнт поглинання інтегровано в показник набухання сировини, тому об'єм, поглинутий сировиною, не впливає на розрахунок кількості екстрагенту потрібного для заповнення перколятора.

Тобто, загальний об'єм екстрагенту становить:

$$V_{\text{екстр.}} = M \cdot K_n + V_{\text{дзеркала}} = 0,3 \cdot 3,82 + 0,32 = 1,47 \text{ л.} \quad (4.7)$$

Результати розрахунків технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування сировини фітокомпозиції водою очищеною наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Результати розрахунків оптимального співвідношення сировини
фітокомпозиції та води очищеної**

Екстрагент	Маса сировини (М)	Насипна густина збору після усадки ($\rho_{\text{нас.}}$)	K_n	Необхідна мінімальна кількість екстрагенту (V)	Співвідношення сировина : екстрагент
Вода очищена	0,3 кг	0,217 г / см ³	3,82	1,47 л	1 : 5

Розраховане співвідношення фітокомпозиція : вода очищена, як 1 : 5, є технологічним показником і під час виробництва екстракту може бути збільшене відповідно до рецептури пропису.

Визначені технологічні показники фітокомпозиції в подальшому необхідні нам для проведення розрахунків щодо завантаження екстрактора, визначення кількості екстрагенту, транспортувальних і дозувальних засобів для проведення процесу отримання екстракту.

Враховуючи гідрофільність маркерних груп БАС рослинної сировини, яка входить до складу фітокомпозиції, як екстрагент нами було обрано воду очищену.

Передусім нами було досліджено вплив часу екстракції і температури на вихід діючих речовин з сировини в екстрагент. Для оцінювання повноти й ефективності екстракції в отриманих витяжках визначали вміст екстрактивних речовин, суми полісахаридів та суми флавоноїдів (методики наведені у розділі 2).

Для одержання витяжок використовували метод мацерації зі співвідношенням сировина – готовий продукт 1 : 10. 300,0 сировини фітокомпозиції поміщали у перколятор, заливали водою очищеною кімнатної температури з урахуванням коефіцієнтів поглинання та набухання і проводили екстракцію протягом години, досліджуючи вплив температурного (20-100 °С) фактора. Результати досліджень наведено на рис. 5.5 і 5.6.

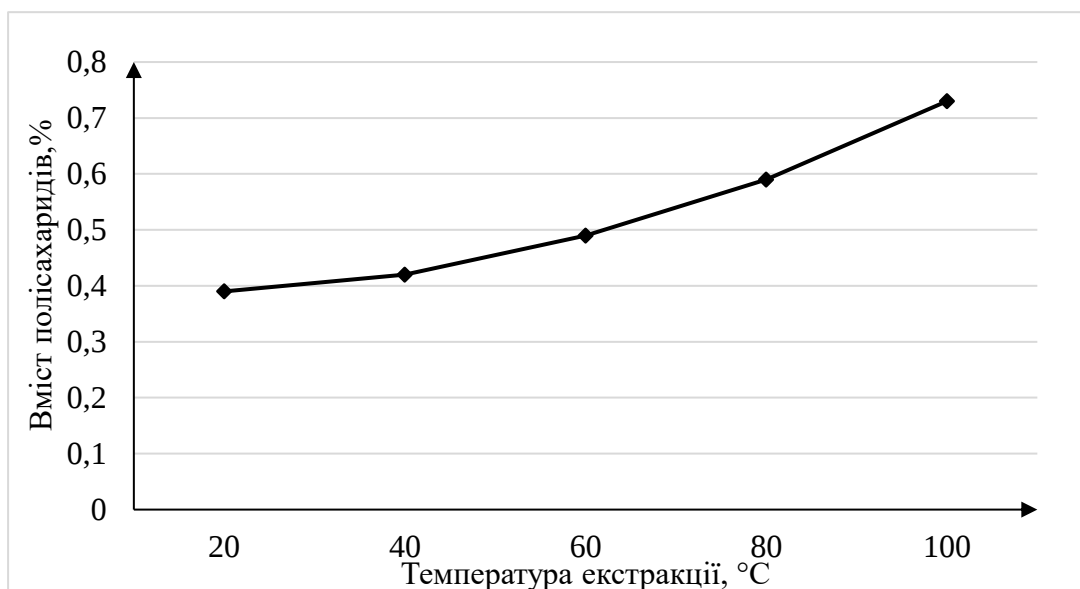


Рис 5.5 Діаграма залежності вмісту полісахаридів у водній витяжці від температури екстракції

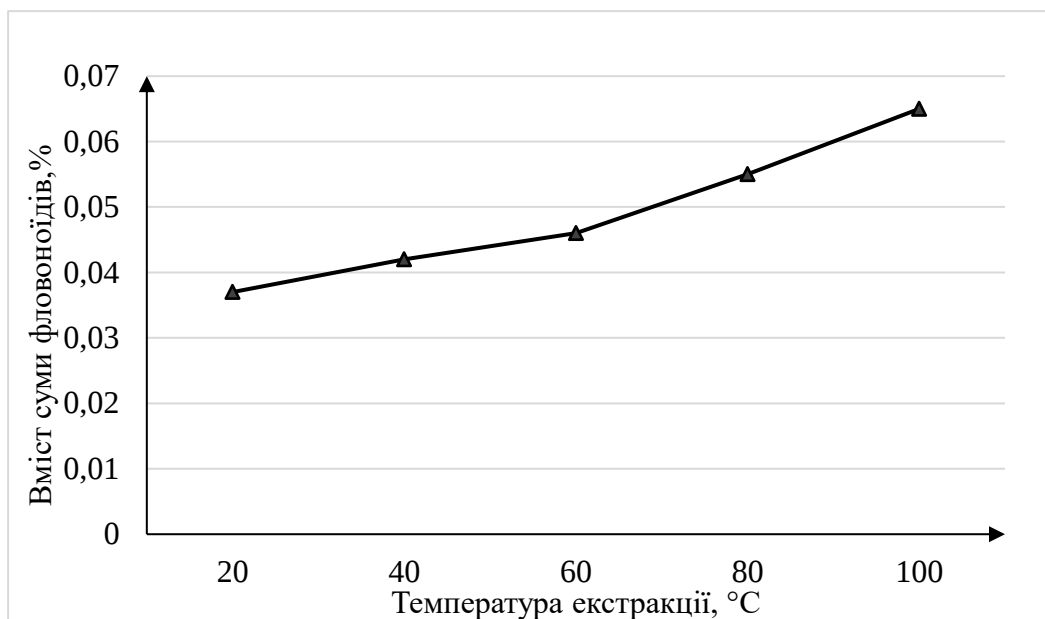


Рис 5.6 Діаграма залежності вмісту суми флавоноїдів у водній витяжці від температури екстракції

Як видно з графіків на рис. 5.5 і 5.6, температура нагрівання під час екстрагування водою очищеною суттєво впливає на вихід БАС з рослинної сировини в екстрагент. Концентрація флавоноїдів і полісахаридів різко зростає коли температура підвищується понад 60-70 °С, і сягає максимуму за температури 100 °С. Така сама тенденція спостерігається для більш загального показника – вміст екстрактивних речовин, їх кількість у витяжці збільшується на 25-30 % за умови зростання температури екстракції з 20 до 100 °С.

Для визначення оптимального часу екстрагування ми дослідили динаміку виходу полісахаридів і екстрактивних речовин протягом 2 год, проби відбирали кожні 15 хв (рис. 5.7).

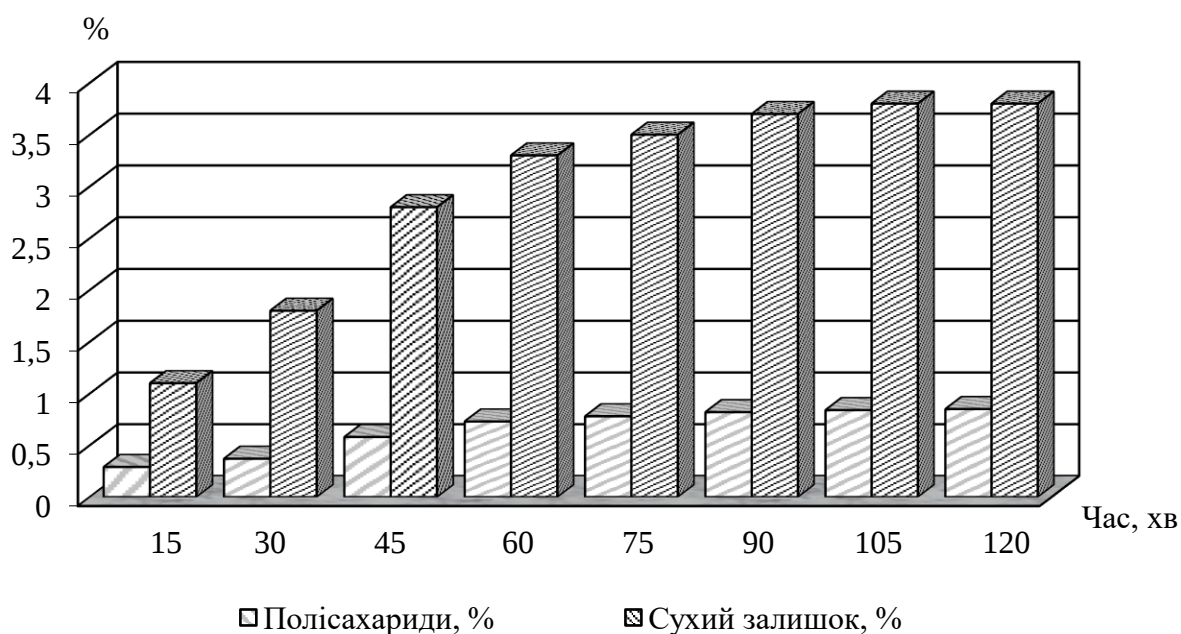


Рис. 5.7 Діаграма залежності вмісту полісахаридів і екстрактивних речовин у водній витяжці від часу екстрагування

Як видно з результатів (рис 5.7), концентрація БАР у водному екстракті зростає до 75-90 хв, більша тривалість процесу екстрагування не доцільна.

Для визначення кількості ступенів екстракції методом ремацерації ми проводили трикратне екстрагування фітокомпозиції протягом 90 хв за температури 100 °С. У кожній порції екстракту визначали сухий залишок, вміст суми полісахаридів та суми флавоноїдів. Результати визначення наведені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Вміст БАР у водній витяжці залежно від ступеня екстракції

Показник	Ступінь екстракції		
	1	2	3
Сухий залишок, %	3,95	1,87	0,75
Полісахариди, %	1,38	0,86	0,37
Флавоноїди, %	0,11	0,07	0,04

Як видно з даних табл. 5.6, концентрація полісахаридів і флавоноїдів в третьому екстракті в 3-4 рази менше, ніж у першому екстракті, вміст екстрактивних речовин дорівнює 19 % порівняно з їх концентрацією в першому екстракті. Ми враховували той факт, що отриманий екстракт буде використовуватися в нативному стані, без його згущення або концентрування, і тому вважаємо оптимальним методом екстрагування бісмацерацію, яка забезпечує високу концентрацію діючих речовин.

Результати проведених досліджень дозволили розробити технологію отримання сумарного водного екстракту з фітокомпозиції, технологічна схема виробництва якого наведена на рис 5.8.

Технологія отримання сумарного водного екстракту складається з 6 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Для виробництва багатокомпонентного екстракту використовують ЛРС: корені лопуха, нагідок лікарських квітки, оману високого кореневища і корені, подорожника великого листя, хвоща польового стебла, шавлії лікарської листя, цикорію дикого корені, яка відповідає вимогам специфікації, пройшла попередній вхідний контроль і має відповідні протоколи. Подрібнення рослинної сировини проводять на млині роторному ножовому РМ-250 та центровому млині МЦ-1, після чого її знепилюють шляхом просіювання на віброситі з розміром отворів 0,16 мм. Подрібнену та знепилену рослинну сировину передають на стадію 2.

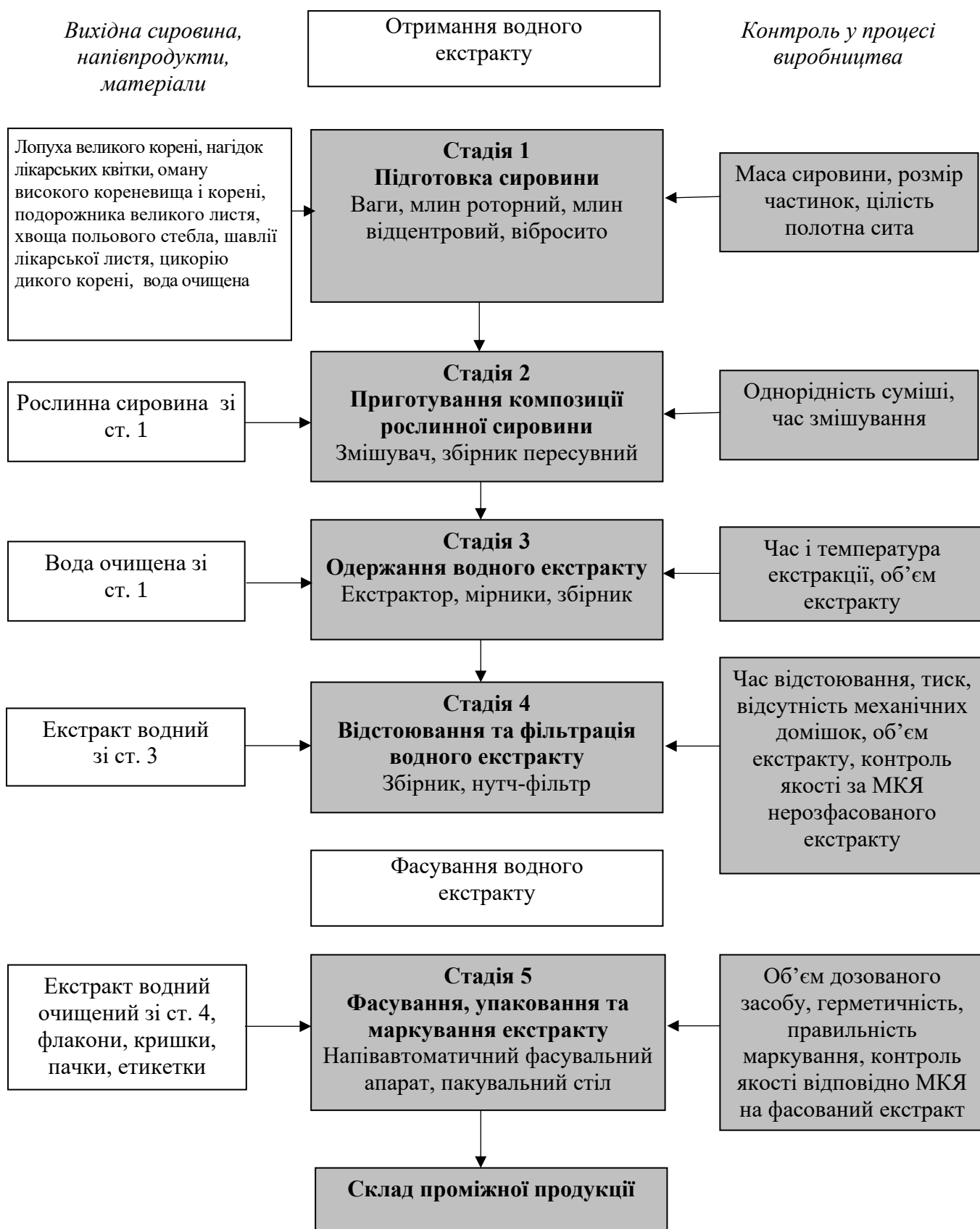


Рис. 5.8 Схема технологічного процесу отримання сумарного водного екстракту

Стадія 2. Приготування композиції рослинної сировини.

Подрібнену рослинну сировину зі стадії 1 завантажують у змішувач і перемішують протягом (15 ± 5) хв зі швидкістю 20 об / хв. Отриманий збір самопливом вивантажують у пересувні збірники і передають на стадію 3.

Стадія 3. Одержання водного екстракту.

В екстрактор з паровою оболонкою завантажують рослинний збір зі стадії 2. Для екстрагування використовують воду очищену, отриману зі стадії 1, яку беруть з урахуванням коефіцієнта водопоглинання фітокомпозиції для отримання екстракту у співвідношенні сировина : екстракт 1 : 5. Сировину заливають водою до отримання «дзеркала» й екстрагують протягом (90 ± 5) хв за температури 100 °С. Після закінчення часу екстрагування через випускний кран відбору екстрактора зливають отриману витяжку у збірник.

Сировину, що залишилась в екстракторі, заливають другою частиною води очищеної та екстрагують з дотриманням вищевказаних параметрів. Після закінчення часу екстрагування через випускний кран відбору екстрактора зливають отриману витяжку у збірник. Визначають загальний об'єм екстракту і передають на стадію 4. Після охолодження екстрактора шрот вивантажують і передають на утилізацію.

Стадія 4. Відстоювання та фільтрація водного екстракту.

Водний рідкий екстракт зі стадії 3 поміщають у ємність для відстоювання і витримують за температури (10 ± 2) °С протягом 8-10 год. Після відстоювання екстракт фільтрують крізь нутч-фільтр патронного типу на основі поліпропілену. Профільтрований екстракт зберігають у герметично закритих пластмасових збірниках, кожен збірник повинен мати ідентифікаційну етикетку. Відбирають пробу профільтрованого екстракту та передають на контроль до лабораторії ВТК згідно з проєктом МКЯ на нерозфасований водний екстракт. Після отримання позитивних результатів аналізу екстракт передають на наступну стадію для фасування, упакування та маркування отриманого продукту.

Стадія 5. Фасування, упакування та маркування екстракту.

Фасування рідкого екстракту, отриманого зі стадії 4, здійснюють на напівавтоматичній фасувальній лінії у підготовлені флакони полімерні світлозахисні. Екстракт подають у флакони дозатором, вручну нагвинчують кришки і наклеюють промарковані етикетки на машині етикетувальній або вручну на пакувальному столі.

Контролюють об'єм дозування фасувальної лінії, об'єм рідкого екстракту в одному флаконі, герметичність флаконів, якість маркування, кількість розфасованої продукції.

Упакований і промаркований екстракт передають на склад проміжної продукції.

Далі проводили дослідження з визначення якісного та кількісного вмісту АФІ в отриманому рідкому екстракті. Методики дослідження наведено у розділі 2.

5.2.3 Ідентифікація біологічно активних речовин розробленого рідкого екстракту

Під час проведення ідентифікації отриманого сумарного рідкого екстракту передусім ми спиралися на вимоги ДФУ щодо стандартизації рослинної сировини, яка входить до складу фітокомпозиції. Фармакопейну ЛРС згідно з монографіями ДФУ [23] досліджують на наявність речовин флавоноїдної будови (нагідок лікарських квітки і хвоща польового стебла), ефірної олії (шавлії лікарської листя) і полісахаридів (подорожника великого листя).

Значним вмістом полісахаридів, за літературними джерелами, також характеризуються водні витяжки коренів лопуха великого, що містять до 20 % інуліну [150]. Водні витяжки коренів цикорію дикого, окрім 14 % інуліну, містять 7 мг / г загальних фенолів, зокрема 2 мг / г флавоноїдів [109]. Установлено, що хлороформні, етилацетатні й етанольні витяжки кореневищ з коренями оману високого містять суми речовин фенольної будови, зокрема флавоноїди і фенолокислоти, що зумовлюють антиоксидантні та протимікробні

властивості сировини [91, 99]. Крім того, у коренях і кореневищах оману міститься ефірна олія (до 3 %), інуліни (до 44 %), сліди алкалоїдів, сапоніни, слиз [78, 83].

Для ідентифікації сировини листя шавлії та кореневища з коренями оману високого використовували метод тонкошарової хроматографії на наявність речовин терпеноїдної будови. Випробування проводили за вимогами ДФУ, монографії «Шавлії лікарської листя» у рухомій фазі етилацетат – толуол (5 : 95) з подальшим детектуванням хроматограм спиртовим розчином фосфорно–молібденової кислоти і нагріванням. Як маркери використовували цинеол і борнеол [23]. Методики проведення ідентифікації речовин терпеноїдної будови, флавоноїдів, полісахаридів методом ТШХ наведено у розділі 2.

Послідовність зон під час ідентифікації речовин терпеноїдної будови на хроматограмах розчинів порівняння та випробовуваного розчину рідкого екстракту наведено на рис. 5.9.

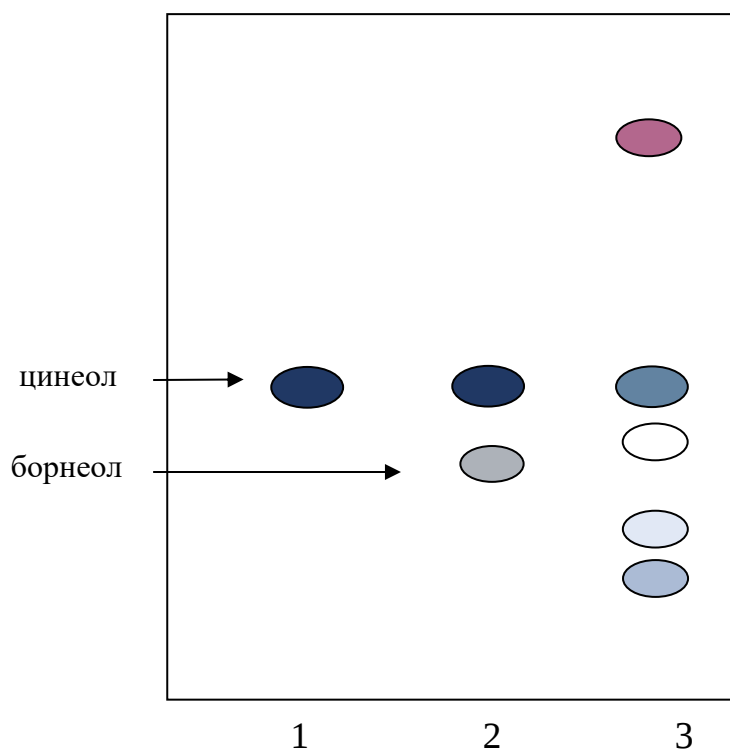


Рис. 5.9 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин терпеноїдної будови: 1 – РСЗ цинеолу; 2 – РСЗ суміші цинеол і борнеол; 3 – випробовуваний розчин екстракту

Отже, у досліджуваному препараті виявлена зона синього кольору, що відповідає зоні цинеолу на хроматограмі розчину стандартного зразку і може свідчити про наявність речовин терпеноїдної будови.

Наявність у складі фітокомпозиції ЛРС з різною кількістю БАС обумовила наш вибір: для ідентифікації речовин поліфенольної будови використовували метод ТШХ на пластинках фірми «Merk» з використанням рухомої фази етилацетат – мурашина кислота безводна – вода (15 : 1 : 1) із застосуванням маркерів флавоноїдів (рутину, лютеоліну і гіперозиду) і фенолокіслот (хлорогенової і кофейної). Для виявлення БАС хроматограми обробляли метанольним розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти. Послідовність зон на хроматограмах розчинів порівняння та випробовуваного розчину наведено на рис. 5.10.

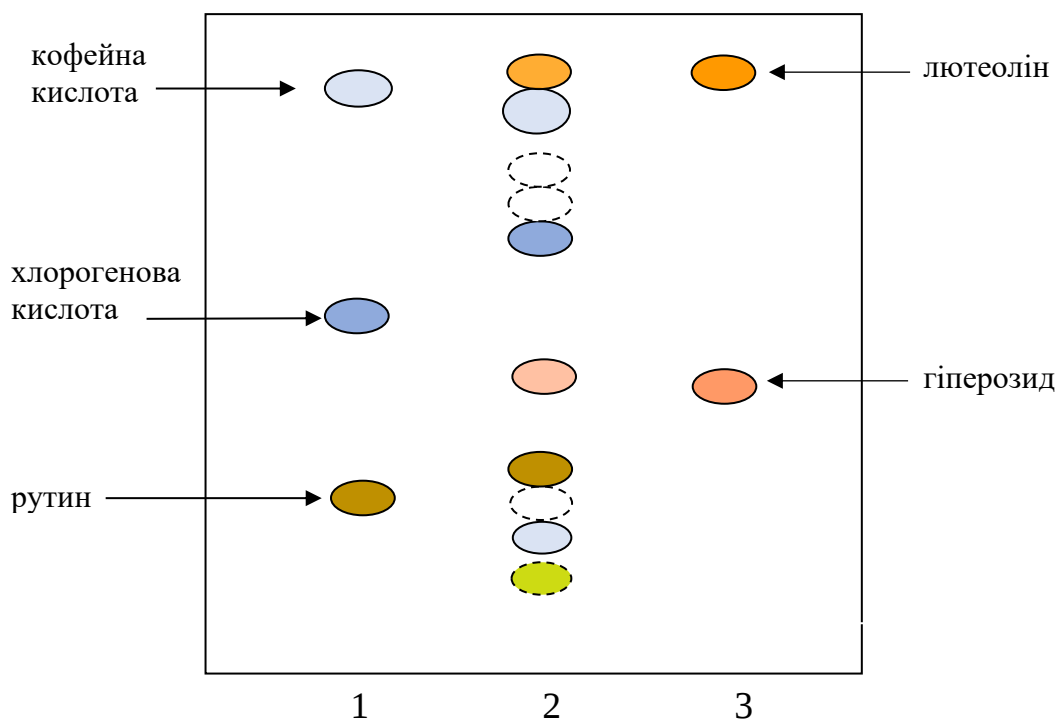


Рис. 5.10 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин поліфенольної будови: 1 – РСЗ рутину, хлорогенової та кофейної кислот; 2 – випробовуваний розчин екстракту; 3 – РСЗ лютеоліну і гіперозиду

Як видно з рис. 5.10, на хроматограмі випробовуваного розчину присутні плями, які за кольором відповідають речовинам стандартних зразків, а саме: кооричнюво-оранжева флуоресційна зона рутину, блакитні флуоресційні зони кофейної і хлорогенової кислот, рожево-оранжева зона гіперозиду і оранжева зона лютеоліну. Значення R_f речовин у стандартних зразках і випробовуваному розчині екстракту подекуди незначно відрізняються.

Полісахариди, які в достатній кількості містяться в коренях лопуха великого, коренях цикорію дикого, листі подорожника великого і кореневищах з коренями оману великого, визначали методом ТШХ після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silicagel 60 фірми «Merk» з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70) порівняно з розчином суміші стандартних зразків фруктози (ФСЗДФУ, кат. номер М0260, серія 1) і глюкози безводної (CAS 50-99-7). Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном у кислому середовищі. Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину наведено на рис. 5.11.

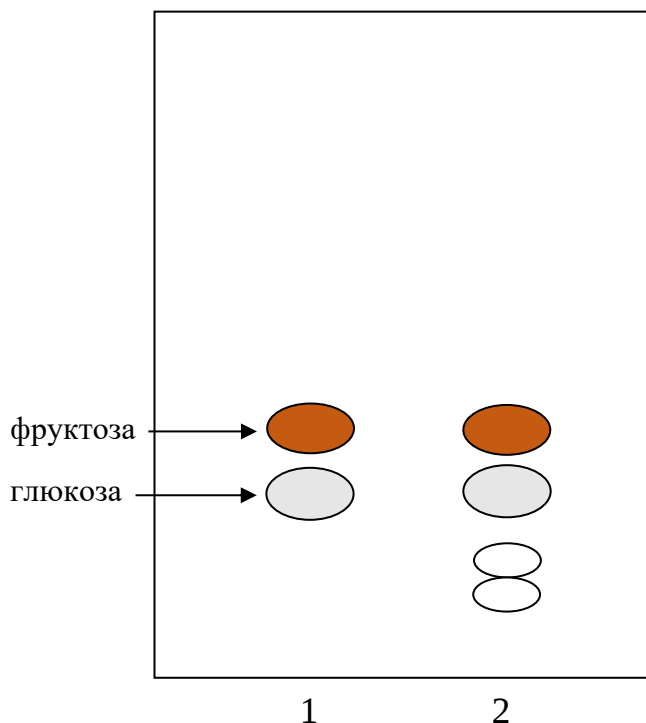


Рис. 5.11 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин поліфенольної будови: 1 – РСЗ глюкози і фруктози; 2 – випробовуваний розчин екстракту

На схемі хроматограми (рис. 5.11) в нижній її третині ми спостерігаємо дві зони: червоно-коричневу, що відповідає зоні стандартного зразка фруктози, і нижче неї сіру, що відповідає зоні стандартного зразка глюкози.

Отже, метод ТШХ дозволяє ідентифікувати у складі розробленого рідкого екстракту такі маркерні групи, як флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, ефірні олії і полісахариди.

5.2.4 Кількісне визначення біологічно активних речовин розробленого рідкого екстракту

Методики визначення суми ефірних олій, суми речовин флавоноїдної будови та суми полісахаридів наведено у розділі 2.

Кількісне визначення суми ефірних олій, які містяться у ЛРС, що використовували для отримання рідкого екстракту, визначали шляхом перегонки з водяною парою, подальшим вилученням пентаном і гравіметричним методом визначення залишку за методикою, наведеною в монографії ДФУ «Шавлії настоянка» [23].

Вміст ефірної олії в препараті, у міліграмах, обчислювали за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{(m_1 - m_2) \times 1000}{m} \quad (5.1)$$

де m – маса препарату, мл;

m_1 – маса колби з ефірною олією, мг;

m_2 – маса порожньої колби, мг.

Вміст суми ефірної олії в 100 мл рідкого екстракту має бути не менше 450 мг.

Кількісне визначення суми речовин флавоноїдної будови. До складу рідкого екстракту входять офіційна рослинна сировина нагідок лікарських квітки і хвоща польового стебла, які, за монографіями ДФУ, стандартизують за кількісним вмістом флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (1) і ізокверцитрозид (2) (рис. 5.12) відповідно за однаковими методиками [23].

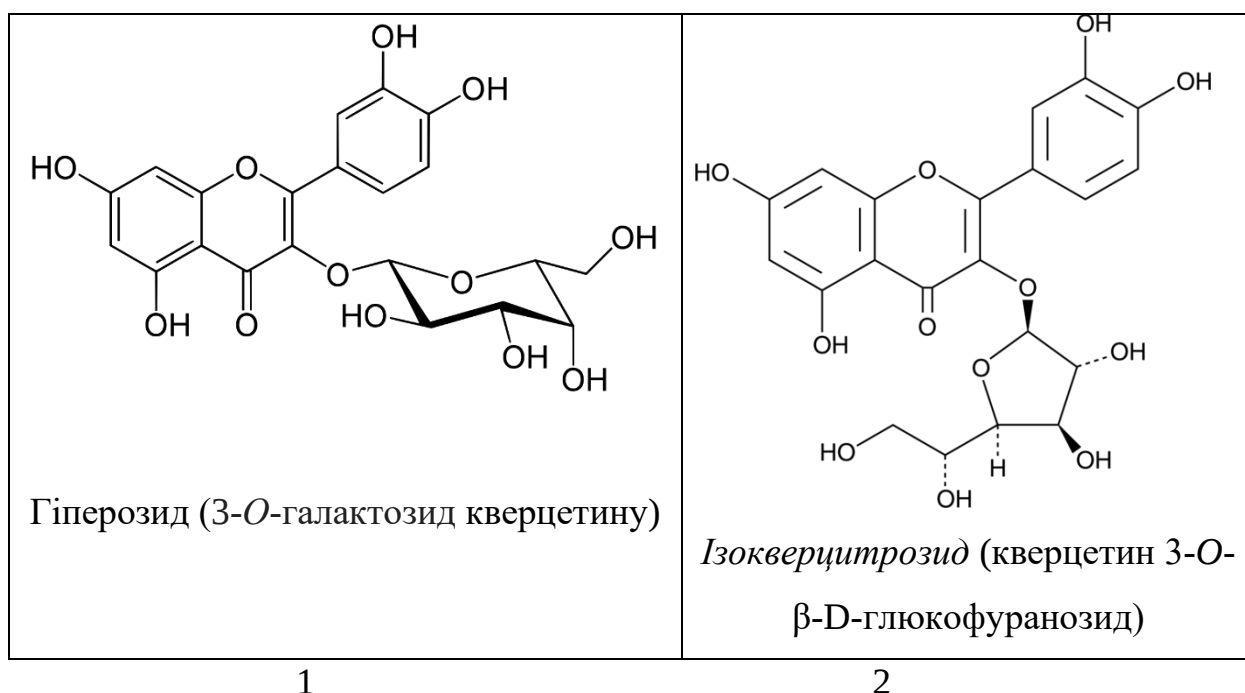


Рис. 5.12 Структурні формули гіперозиду (1) та ізокверцитрозиду

Схожість у структурі гіперозиду й ізокверцитрозиду обумовили для кількісної оцінки суми речовин флавоноїдної будови використати спектрофотометричну методику, що базується на реакції комплексоутворення агліконів із солями алюмінію після попереднього гідролізу речовин. У разі утворення сполук, схожих за будовою до цієї групи флавоноїдів, максимум забарвлених розчинів спостерігається за довжини хвилі 425 нм. Питомий показник поглинання і гіперозиду й ізокверцитрозиду, за методиками ДФУ складає 500.

Вміст суми флавоноїдів, у міліграмах, у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид обчислювали за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{A \cdot 625}{m_n} \quad (5.2)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,
 m_n – маса наважки випробовуваного препарату, мл.

Використовували питомий показник поглинання гіперозиду й ізокверцитрозиду, що дорівнює 500.

Вміст суми речовин флавоноїдної будови в 100 мл рідкого екстракту має бути не менше 65 мг.

Наявність у сумарному рідкому екстракті ЛРС з високим вмістом полісахаридів (лопуха великого корені, подорожника великого листя, цикорію дикого корені) обумовила стандартизацію ЛФ здійснювати за сумою водорозчинних речовин полісахаридної будови. ДФУ для кількісної оцінки полісахаридів у ЛРС «Алтеї корені (*Althaeae radix*)», «Алтеї трава (*Althaeae herba*)» пропонує використовувати метод гравіметрії [23]. Метод ґрунтується на екстракції суми полісахаридів із сировини водою з подальшим осадженням етанолом (96 %) і визначення отриманої маси вагової форми.

Вміст полісахаридів, у грамах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250}{m \cdot 25} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 10}{m} \quad (5.3)$$

де m – маса наважки ополіскувача, мл;

m_1 – маса фільтра, г;

m_2 – маса фільтра з осадом, г.

Вміст полісахаридів (інуліну й інших водорозчинних), у грамах, має бути не менше 15,0 г на 100 мл рідкого екстракту.

Специфікацію на проміжний продукт – сумарний водний рідкий екстракт – складали на основі результатів експериментальних досліджень відповідно до вимог ДФУ та ЕФ [23, 116].

До проєкту специфікації на отриманий екстракт рідкий були внесені такі показники: опис, ідентифікація, важкі метали, сухий залишок, рН, кількісне визначення (табл. 5.7).

**Специфікація на сумарний водний рідкий екстракт
(проміжний продукт)**

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Непрозора рідина зеленувато-коричневого кольору зі специфічним запахом	Органолептично
Ідентифікація: <i>полісахариди</i> <i>флавоноїди</i> <i>ефірні олії</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням Rf та кольором плямам РСЗ фруктози та глюкози. На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням Rf та кольором плямам РСЗ кислот хлорогенової та кофейної, рутину, гіперозиду та лютеоліну. На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням Rf та кольором плямам РСЗ цинеолу Можуть бути присутні й інші, менш помітні плями	ДФУ. Метод тонкошарової хроматографії
Важкі метали, %	Не більше 0,001	ДФУ
Сухий залишок, %	Не менше 3,0	ДФУ
pH	5,0-6,0	ДФУ
Кількісне визначення: <i>полісахариди</i> <i>флавоноїди</i> <i>у перерахунку на гіперозид</i> <i>ефірні олії</i>	Не менше 15,0 г у 100 мл екстракту Не менше 65 мг у 100 мл екстракту Не менше 450 мг у 100 мл екстракту	ДФУ. Гравіметричний, спектрофотометричні методи

Отже, у результаті проведених досліджень, як проміжний продукт, отримано сумарний рідкий екстракт і проведено його стандартизацію за основними показниками якості відповідно до ДФУ.

5.3 Дослідження з вибору допоміжних речовин для ополіскувача порожнини рота

Вибір допоміжних речовин у складі ЛП має забезпечити зведення до мінімуму їх нестабільності у процесі зберігання, а також коригування смаку і запаху. Вони мають бути нешкідливими, з прийнятними органолептичними властивостями, сприяти високій біодоступності препарату та його стабільності у процесі зберігання [3, 11, 28, 88].

Для лікувально-профілактичних розчинів порожнини рота, зокрема отриманих на основі фітокомпозицій, можуть бути необхідні такі допоміжні речовини, як регулятори в'язкості, стабілізатори хімічної структури речовин, рН середовища та мікробіологічної чистоти, коригенти смаку і запаху, барвники [28, 88].

Подальші дослідження з вивчення допоміжних речовин для розроблення складу основи ополіскувача порожнини рота на основі водного екстракту фітокомплексу полягали у виборі та обґрунтуванні їх концентрації.

Для збільшення значень динамічної в'язкості розчинів, підвищення їх колоїдної стабільності, пролонгованої дії та споживчих властивостей як допоміжні речовини доцільно використовувати загусники (натрію альгінат, агар, похідні целюлози, силікони тощо); для поліпшення розчинності – співрозчинники: повідон, полоксамери, пропіленгліколь, гліцерин, полісорбат-80, етанол, поліетиленгліколь тощо [28]. Здатність еліксирів та ополіскувачів видаляти неприємний запах, надавати відчуття приємної свіжості досягається завдяки ароматичним речовинам у їхньому складі: ефірних олій, камфори і ментолу [90, 124]. Залежно від концентрації ефірні олії шавлії лікарської та чебрецю звичайного, крім коригування смаку та запаху, тобто дезодорувального, мають і протимікробну дію, особливо відносно *Streptococcus mutans*.

Як допоміжні речовини для ополіскувача порожнини рота використовували полоксамер-407, полісорбат-20, гліцерин, етанол 96 %, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, ефірні олії лимона та чебрецю звичайного [17, 82, 83,

90, 124]. З отриманим екстрактом напрацьовували експериментальні зразки з допоміжними речовинами, які використовували у різних концентраціях для визначення оптимальної формули, яка б дозволяла виготовити ЛФ однорідної консистенції з антибактеріальною, протизапальною, ранозагоювальною активністю та відповідними органолептичними і фармакотехнологічними показниками. Обрані речовини вводили в ефективних та обґрунтованих власними експериментальними дослідженнями або іншими науковцями, концентраціях [62] (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Експериментальні зразки складу ополіскувача порожнини рота

Компонент	№ зразка / вміст, %					
	1	2	3	4	5	6
Водний екстракт коренів лопуха, нагідок лікарських квіток, оману високого кореневищ і коренів, подорожника великого листя, хвоща польового стебел, шавлії лікарської листя, цикорію дикого коренів 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 (1 : 4)	70,0					
Полісорбат-20 (твін)	–	2,0	1,0	1,0	0,5	–
Гліцерин	10,0	10,0	7,0	8,0	9,0	–
Полоксамер-407	–	–	2,0	1,0	0,5	2,0
Повідон	–	2,0	1,0	1,0	–	5,0
Вода очищена	До 100,0					

Оскільки за ДСТУ 4186 : 2003 «Засоби гігієни ротової порожнини рідкі» [21] до розчинів порожнини рота висуваються вимоги лише щодо зовнішнього вигляду, запаху, кольору, смаку, значення рН та мікробіологічних показників безпечності (для засобів, які містять менше 40 % етанолу), а щодо в'язкості їх немає, ми як референт-зразок за цим показником обрали препарат Гівалекс

(Велика Британія). В'язкість має значення також і для дозування ЛФ з контейнера, оскільки за її високих показників точність дозування за масою перевищуватиме $\pm 3 \%$.

Час витікання експериментальних зразків ополіскувача від однієї позначки капілярного віскозиметра скляного ВПЖ-2 з діаметром внутрішнього капіляра 1,31 мм до другої вимірювали секундоміром з точністю до однієї п'ятої секунди та визначали як середнє з п'яти вимірювань [23].

Результати комплексного органолептичного оцінювання експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота та дослідження їх відносної і питомої в'язкості залежно від складу та концентрації допоміжних речовин наведені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Результати дослідження експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота (n = 5)

№ зразка	Органолептична характеристика	Відносна в'язкість
1	Прозорий розчин з легкою опалесценцією брунатного кольору зі слабкими специфічними запахом та смаком	$11,38 \pm 0,00$
2		$14,87 \pm 0,00$
3		$15,96 \pm 0,00$
4		$14,98 \pm 0,00$
5		$13,81 \pm 0,00$
6		$14,33 \pm 0,00$
Референт-зразок № 1 (вода очищена)	Прозора безбарвна рідина без запаху і смаку	$6,41 \pm 0,00$
Референт-зразок № 2 (водний багатокомпонентний екстракт)	Прозорий розчин брунатного кольору зі слабкими специфічними запахом та смаком	$7,95 \pm 0,00$
Референт-зразок № 3 (препарат Гівалекс)	Прозорий розчин жовтуватого кольору з легкою опалесценцією зі специфічним лимонно-спиртовим запахом та солодкуватим смаком	$16,93 \pm 0,00$

За результатами досліджень (табл. 5.9), зразок за № 3 мав задовільну консистенцію, найбільш подібну до референс-препарату (1 % полісорбату-20, 7 % гліцерину, 2 % полоксамеру-407, 1 % повідону). Він є злегка в'язкою рідиною, яка легко дозується, водночас відхилення в дозуванні за масою не перевищує $\pm 3 \%$, що відповідає вимогам ДФУ [23].

Отже, за результатами проведених досліджень для подальшої роботи було обрано оптимальний склад основи ополіскувача: 1 % полісорбату-20, 7 % гліцерину, 2 % полоксамеру-407, 1 % повідону.

5.3.1 Дослідження з вибору коригента смаку для ополіскувача порожнини рота

Оскільки отриманий експериментальний зразок ополіскувача порожнини рота має власні смакові характеристики, обумовлені, зокрема, і присутністю у складі рослинної витяжки різних БАР: флавоноїдів і ефірних олій, яким притаманний гіркий присмак; полісахаридів (інулін) – зі специфічним солодкуватим присмаком, органічних кислот – з кислим присмаком, дубильних речовин – із в'язучим присмаком, ми вирішили замаскувати неприємні відчуття та забезпечити прийнятні органолептичні властивості коригентами смаку та запаху [78, 83, 109, 126, 147].

Органолептичні властивості ЛП оцінюються комплексно і є комбінацією смакових відчуттів, запахів, консистенції тощо. Вважається, що споживачі більш чутливі до запаху, ніж до смаку. Це пов'язують з віком: у старшому віці чутливість до запахів збільшується у 3-5 разів, причому жінки більш чутливі до запахів, ніж чоловіки [88].

У разі тривалого застосування вважається за краще, щоб препарат мав помірний смак або був взагалі без нього [88].

Під час вибору коригентів запаху та смаку необхідно враховувати їх сумісність з іншими складовими ЛФ, що розробляється, щоб не спровокувати різні фізичні і хімічні зміни в ній і не вплинути на кінцевий результат.

З метою обґрунтування вибору оптимального складу коригентів смаку і запаху було вивчено параметри смаку та емоційних почуттів. Використовували класичний підхід за методиками «смакової панелі» А. В. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова [54, 62, 88]. Методики досліджень наведені у розділі 2.

Враховуючи можливість тривалого застосування ополіскувача для рота, ми вирішили підібрати допоміжні речовини таким чином, щоб він мав дуже помірні смак та запах.

Для визначення коригувального профілю експериментальних зразків ополіскувача для рота було обрано комбінації лимона ефірної олії, чебрецю ефірної олії та кислоти лимонну (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Панель складу експериментальних зразків ополіскувача
для рота з коригентами смаку і запаху**

Композиція	Оцінка основного смаку	Оцінка смаку емоційного відчуття
Лимона ефірна олія 0,05	$3,95 \pm 0,11$	$3,70 \pm 0,10$
Лимона ефірна олія 0,07	$4,00 \pm 0,10$	$3,75 \pm 0,12$
Лимона ефірна олія 0,1	$4,70 \pm 0,12$	$4,25 \pm 0,11$
Лимона ефірна олія 0,15	$3,10 \pm 0,10$	$3,10 \pm 0,11$
Лимона ефірна олія 0,2	$3,00 \pm 0,11$	$3,10 \pm 0,15$
Чебрецю ефірна олія 0,05	$4,00 \pm 0,10$	$3,90 \pm 0,13$
Чебрецю ефірна олія 0,07	$4,15 \pm 0,12$	$4,10 \pm 0,10$
Чебрецю ефірна олія 0,1	$4,75 \pm 0,11$	$4,20 \pm 0,11$
Чебрецю ефірна олія 0,15	$4,70 \pm 0,10$	$3,95 \pm 0,14$
Чебрецю ефірна олія 0,2	$4,00 \pm 0,13$	$3,80 \pm 0,11$
Лимона ефірна олія /чебрецю ефірна олія 0,07 / 0,07	$4,75 \pm 0,11$	$4,20 \pm 0,12$
Лимона ефірна олія /чебрецю ефірна олія 0,1 / 0,1	$4,90 \pm 0,10$	$4,75 \pm 0,11$
Лимона ефірна олія / чебрецю ефірна олія 0,15 / 0,15	$4,80 \pm 0,11$	$4,65 \pm 0,12$

Аналізуючи дані табл. 5.10, можна дійти висновку, що порівняно з природним смаком експериментального зразка ополіскувача для порожнини рота, який має слабогіркуватий та слабокислуватий присмак через його рослинні та складові основи, найвищі бали органолептичних властивостей мали зразки з композицією коригентів запаху лимона ЕО / чебрецю ЕО 0,1 / 0,1 (%): $4,90 \pm 0,10$ – оцінка основного смаку і $4,75 \pm 0,11$ – оцінка смаку емоційного відчуття.

Поліпшення смаку препарату, що розробляється, проводили за методом оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів (за І. А. Єгоровим) (методика наведена у розділі 2). Відчуття смаку умовно позначають буквами: К – кислий; О – солодкий; Г – гіркий; С – солоний. Враховуючи, що відчуття смаку є значно багатшими, ніж чотири елементарні сприйняття, й у комплексному відчутті вони комбінуються з дотиковими, температурними і нюховими сприйняттями, для доповнення основного смаку уведено позначення присмаку, наприклад: КО – кисло-солодкий, ГС – гірко-солоний і т. д., де перша буква вказує на переважання одного смаку над іншим. Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» наведений у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

**«Смакова карта» експериментальних зразків ополіскувача
для порожнини рота**

Композиція	Формула смаку	Загальний смак
Контроль	Г2К2	Слабогіркий, слабокислий
Ксиліт 0,5	Г2К2	Слабогіркий, слабокислий
Ксиліт 1,0	Г2О2	Слабогіркий, слабосолодкий
Ксиліт 1,5	О2	Слабосолодкий
Ксиліт 2,0	О2	Слабосолодкий
Ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,1	О2	Слабосолодкий
Ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,15	О2	Слабосолодкий
Ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,2	О2К2	Слабосолодкий, слабокислий (гармонійно нейтральний)
Ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,25	О2К2	Слабосолодкий, слабокислий
Ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,3	О2К3	Слабосолодкий, слабокислий

Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» (табл. 5.11) показує, що найбільш комфортним, гармонійно нейтральний смаком володіє експериментальний зразок ополіскувача з композицією ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,2.

Отже, у результаті проведених досліджень за методиками «смакової палітри» та «смакової карти» визначено смаковий профіль ополіскувача для порожнини рота. Обрано оптимальний коригент смаку – композиція ксиліт 1,5 / кислота лимонна 0,2 (%), коригент запаху – композиція лимона ефірна олія / чебрецю ефірна олія 0,1 / 0,1 (%). У результаті проведених досліджень отримали ополіскувач для порожнини рота з комфортними поліпшеними органолептичними властивостями.

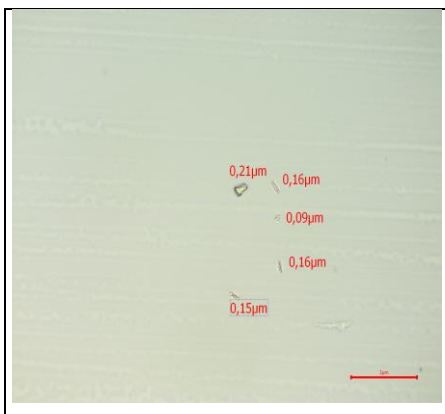
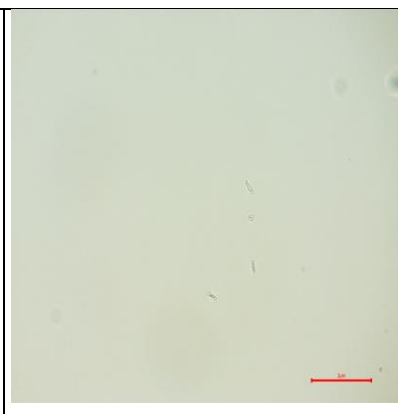
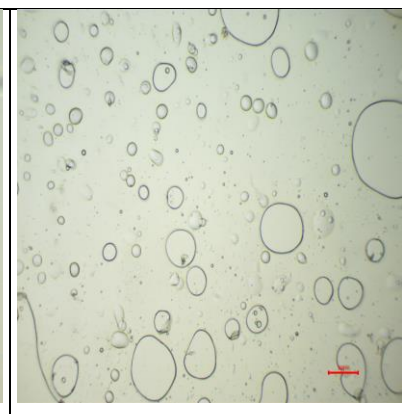
5.4 Вивчення умов уведення гідрофобних речовин до ополіскувача порожнини рота

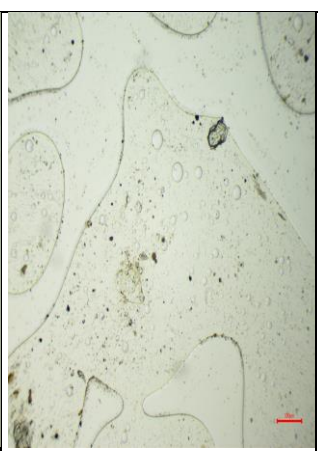
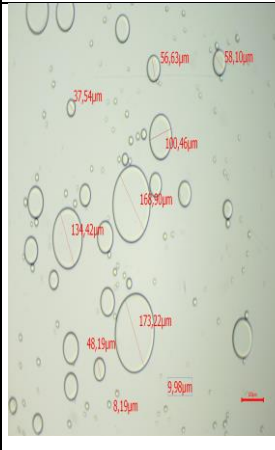
Наступним нашим завданням було визначення раціонального уведення гідрофобних речовин ефірних олій лимона та чебрецю до складу ополіскувача порожнини рота.

Для уведення ефірних олій лимона та чебрецю до складу ополіскувача порожнини рота використовували такий біофармацевтичний прийом, як додавання допоміжних речовин – емульгатора та співрозчинника. З цією метою ми виготовили експериментальні зразки ефірних олій з етанолом 96 % і ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією у різних концентраціях (табл. 5.12) і зробили їх мікросвітлинні (рис. 5.13-5.23).

**Експериментальні зразки ефірних олій лимона та чебрецю для
ополіскувача порожнини рота**

Зразок	Складові та їх концентрація
№ 1	Суміш ефірних олій лимона (0,1) та чебрецю (0,1)
№ 2	ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія
№ 3	Розчин суміші ефірних олій лимона (0,1) та чебрецю (0,1) з водою очищеною (0,2)
№ 4	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,2 ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії, перемішали
№ 5	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,4 ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії, перемішали
№ 6	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,6 ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії, перемішали
№ 7	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,8 ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії, перемішали
№ 8	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,2 етанолу 96 %, перемішали
№ 9	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,4 етанолу 96 %, перемішали
№ 10	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,6 етанолу 96 %, перемішали
№ 11	Суміш (0,2) ефірних олій лимона та чебрецю змішали з 0,8 етанолу 96 %, перемішали

		
Рис. 5.13 Мікросвітлина зразку № 1	Рис. 5.14 Мікросвітлина зразку № 2	Рис. 5.15 Мікросвітлина зразку № 3

			
Рис. 5.16 Мікросвітлина зразку № 4	Рис. 5.17 Мікросвітлина зразку № 5	Рис. 5.18 Мікросвітлина зразку № 6	Рис. 5.19 Мікросвітлина зразку № 7
			
Рис. 5.20 Мікросвітлина зразку № 8	Рис. 5.21 Мікросвітлина зразку № 9	Рис. 5.22 Мікросвітлина зразку № 10	Рис. 5.23 Мікросвітлина зразку № 11

Як видно з рис. 5.18, у зразку № 6 (суміш 0,2 ефірних олій лимона та чебрецю з 0,6 ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії) спостерігається повністю структурована система без видимих включень речовини.

Отже, за результатами досліджень, для уведення ефірних олій лимона (0,1) та чебрецю (0,1) до складу ополіскувача порожнини рота доцільним є використання ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії у концентрації 0,6 %.

Далі визначали тривалість перемішування розчинів та робили мікросвітлинні отриманих зразків. Ефірну олію лимону та ефірну олію чебрецю перемішували зі швидкістю 35-40 об / хв із ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією протягом 5, 10 та 15 хв (рис. 5.24, 5.25).

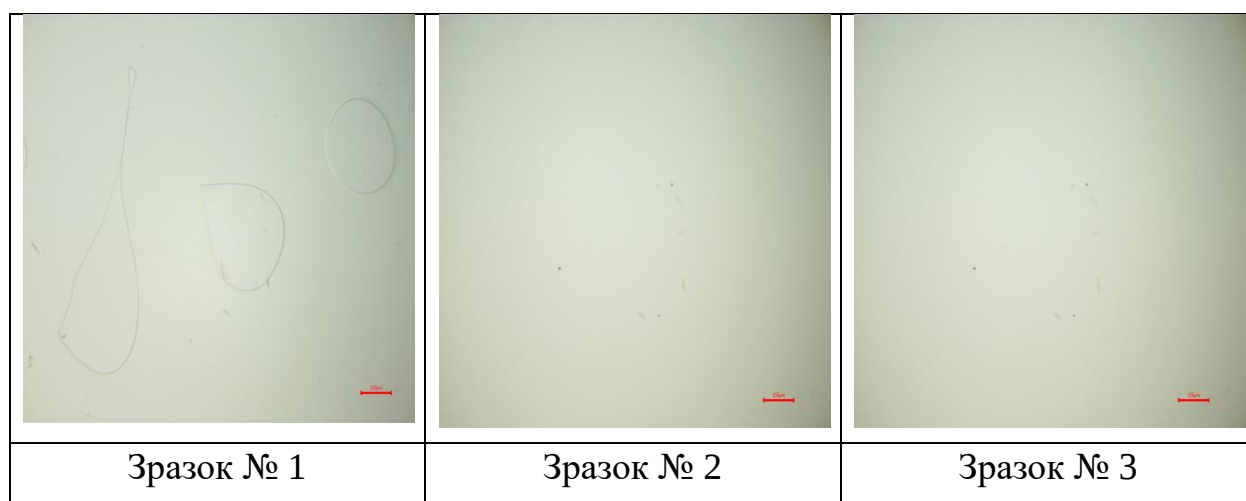


Рис. 5.24 Мікросвітлинні експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота, отриманих протягом: 1 – 5 хв перемішування; 2 – 10 хв перемішування; 3 – 15 хв перемішування

Як видно з рис. 5.24, зразки №№ 2 і 3 (перемішування протягом 10 і 15 хв відповідно) є без видимих включень складових, тому для подальшої роботи використовували час перемішування 10 хв.

Наступним експериментом було визначення тривалості перемішування складових ополіскувача порожнини рота: гліцерин, сумарний водний екстракт, полісорбат-20, повідон, полоксамер-407, кислоту лимонну, розчин ефірних олій з ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією змішували протягом 15, 20 та 25 хв (рис. 5.25).

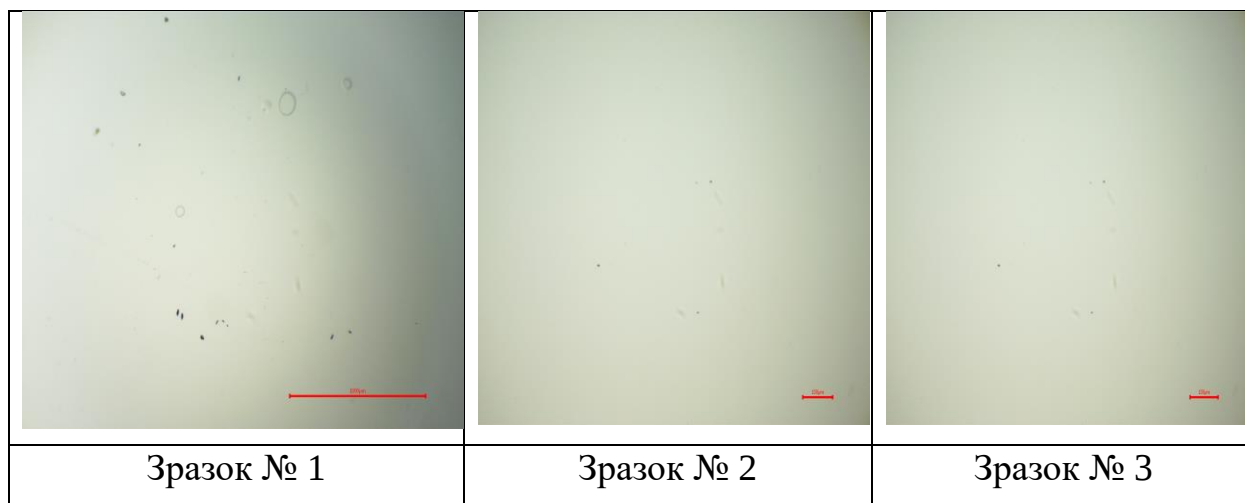


Рис. 5.25 Мікросвітлини експериментальних зразків ополіскувача порожнини рота, отриманих протягом: 1 – 20 хв перемішування; 2 – 20 хв перемішування; 3 – 25 хв перемішування

Як видно з рис. 5.25, зразки №№ 2 і 3 (перемішування протягом 20 і 25 хв відповідно) є без видимих частинок нерозчинених сухих речовин, тому для подальшої роботи використовували час перемішування 20 хв.

5.5 Дослідження з вибору консерванта у складі ополіскувача порожнини рота

Під час створення ЛЗ з рослинними компонентами велика увага приділяється рівню їх мікробної контамінації, що особливо важливо для засобів у вигляді водних розчинів. У процесі зберігання існує вірогідність проростання окремих представників мікрофлори, тому був необхідний добір допоміжних речовин, здатних забезпечити необхідний рівень мікробної контамінації. Для розробки ополіскувача для ротової порожнини слід мінімізувати додавання хімічних компонентів з метою попередження руйнування зубної тканини, тому під час вибору оптимального консерванта нами було враховано, що поряд з антимікробної дією та забезпеченням стабільності готового засобу він має бути максимально безпечним, у мінімальних ефективних концентраціях та

бути економічно вигідним. З-поміж консервантів, що застосовуються у складі ЛЗ для оромукозного застосування, зупинились на таких: натрію бензоат, калію сорбат, ніпагін у концентраціях 0,1 та 0,2 %.

Випробування ефективності антимікробних консервантів проводили за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3. Як живильні середовища використовували соєво-казеїновий та Сабуро-декстрозний агари, як розчинник – буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г / л полісорбату-80, 5 г / л лецитину, 1 г / л гістидину гідрохлориду. Як тест-культури мікроорганізмів використовували *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 10231, *As. brasiliensis* ATCC 16404, приготування інокуляту з яких здійснювали за ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [23].

Результати випробування ефективності антимікробних консервантів у зразках ополіскувача з консервантами натрію бензоатом, калію сорбатом, ніпагіном у концентраціях 0,1 та 0,2 % та без консервантів наведено у табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Результати ефективності антимікробних консервантів у експериментальних зразках ополіскувача порожнини рота

Тест-мікроорганізми	Концентрація консерванта, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
			14 діб	28 діб
1	2	3	4	5
Натрію бензоат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,37	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,68	НЗ/НВ
	0,2	5,51	3/3,84	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,10	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/3,95	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,58	1/2,80	НЗ/НВ
	0,2	5,64	1/НВ	НЗ/НВ

Продовження табл. 5.13

1	2	3	4	5
Калію сорбат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,28	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,84	НЗ/НВ
	0,2	5,48	3/НВ	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,57	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/НВ	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,65	1/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,61	1/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,65	3/3,21	НЗ/НВ
	0,2	5,36	3/3,30	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,58	3/3,20	НЗ/НВ
	0,2	5,52	3/3,48	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,57	3/3,32	НЗ/НВ
	0,2	5,44	3/3,58	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,15	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/4,04	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,60	1/2,60	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/НВ	НЗ/НВ
Без консерванта				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	-	5,30	3/3,18	НЗ/НЗ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	-	5,58	3/3,40	НЗ/НЗ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	-	5,60	3/2,78	НЗ/НЗ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	-	5,58	1/1,75	НЗ/1,62
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	-	5,58	1/1,52	НЗ/1,50

Примітка: НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Отримані дані, наведені у табл. 5.13, свідчать про те, що зразок ополіс-кувача без консервантів проходить мікробіологічний тест лише для бактерій *S. aureus* та *E. coli*, що підтверджує літературні дані щодо антимікробної дії окремих активних компонентів ополіскувача. Але цей зразок не відповідає вимогам ДФУ, оскільки логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *Ps. aeruginosa* менше 3 через 14 діб, а для клітин грибів *C. albicans* і *As. brasiliensis*, за вимогами ДФУ, на 28-у добу не має спостерігатися збільшення числа мікроорганізмів порівняно з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці. Тобто, отримані результати доводять необхідність додавання до складу ополіскувача антимікробних консервантів.

Також результати табл. 5.13 свідчать про те, що через 14 діб зберігання інокульованих зразків ополіскувача з консервантом натрію бензоатом логарифм зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3,0 і складав за концентрації 0,1 % для *S. aureus* 3,25, для *E. coli* – життєздатні бактерії не реєструвалися, для *Ps. aeruginosa* – 3,68; за концентрації 0,2 % життєздатні клітини не реєструвалися для *S. aureus* та *E. coli*, а для *Ps. aeruginosa* дорівнював 3,84. Для клітин грибів *C. albicans* на 14 добу логарифм зменшення кількості життєздатних клітин у зразках із натрієм бензоатом 0,1 % склав 3,10 (за вимогами не менше 1,0), з натрієм бензоатом 0,2 % – 3,95. Для культури *As. brasiliensis* на 14 добу з натрієм бензоатом 0,1 % логарифм зменшення склав 2,8, водночас у зразках з натрієм бензоатом 0,2 % клітини грибів не реєструвалися. На 28 добу життєздатні клітини бактерій та грибів у зразках ополіскувача із концентрацією натрію бензоату 0,1 та 0,2 % не виявлялися.

Для зразків ополіскувача з консервантом калію сорбатом у концентраціях 0,1 та 0,2 % через 14 діб зберігання *S. aureus* та *E. coli* не реєструвалися в жодному випадку, а логарифм зменшення кількості бактерій *Ps. aeruginosa* складав 3,84 за концентрації 0,1 %, клітини не виявлялися за 0,2 %. Відносно культур грибів на 14 добу логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* складав 3,57 за 0,1 % калію сорбату і не виявлялись за концентрації консерванта 0,2 %. Подібна тенденція спостерігалась і для грибів *As. brasiliensis*: за 0,1 % логарифм зменшення дорівнював 3,25, а за 0,2 % – мікроорганізми не виявлялися. На 28 добу експерименту клітини тест-мікроорганізмів не реєструвалися.

Зразки ополіскувача з ніпагіном у кількості 0,1 та 0,2 % також виявляли анти-мікробну активність щодо тест-мікроорганізмів. Так, на 14 добу логарифм зменшення кількості бактерій *S. aureus* становив 3,21 (ніпагін 0,1 %) та 3,30 (ніпагін 0,2 %), *E. coli* – 3,20 (ніпагін 0,1 %) та 3,48 (ніпагін 0,2 %), *Ps. aeruginosa* – 3,32 (ніпагін 0,1 %) та 3,58 (ніпагін 0,2 %), що перевищує вимоги ДФУ. Для грибів результати такі: логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* дорівнював 3,15 та 4,04 відповідно за концентраціями 0,1 та 0,2 % ніпагіну в зразках ополіскувача, а для *As. brasiliensis* – 2,60 за концентрації 0,1 % і не були виявлені за 0,2 % ніпагіну. На 28 добу експерименту клітини тест-мікроорганізмів не реєструвалися. Узагальнюючи результати табл. 5.13, для лікувально-профілактичного ополіскувача порожнини рота на основі рослинних компонентів з консервантами натрію бензоатом, калію сорбатом, ніпагіном у концентраціях 0,1 та 0,2 %, можна відзначити відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до оромукозних препаратів. З-поміж наведених консервантів найвищою анти-мікробною активністю володів калію сорбат.

Отже, за результатами проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних та мікробіологічних досліджень розроблено склад лікувально-профілактичного ополіскувача порожнини рота комплексної дії під умовною назвою «Фітогал» (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

**Склад та функціональне призначення розробленого
лікувально-профілактичного ополіскувача порожнини рота**

Компонент	Функціональне призначення	Концентрація, %
1	2	3
Екстракт рідкий водний лопуха великого коренів, нагідок лікарських квітки, подорожника великого листа, хвоща польового стебла, шавлії лікарської листа, цикорію дикого корені 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 (1 : 10)	Активний фармацевтичний інгредієнт	70

Продовження табл. 5.14

1	2	3
Чебрецю звичайного олія ефірна	Коригент смаку та запаху (надає свіжості подиху). Антимікробний засіб	0,1
Лимона олія ефірна	Відбілює зуби, бореться з утворенням зубного нальоту і каменю. Коригент смаку та запаху. Антимікробний засіб	0,1
Ксиліт	Коригент смаку; сприяє зниженню числа карієсогенних мікроорганізмів у ротовій порожнині, таким чином нормалізує мікрофлору й активізує процес ремінералізації зубів	1,5
Калію сорбат	Консервант	0,1
Полоксамер-407	Солубілізатор (0,3 %) та стабілізатор (1–5 %). Збільшує розчинність і всмоктуваність препарату. Сприяє видаленню зубного нальоту	2,0
Полісорбат-20	Емульгатор, солубілізатор, диспергатор, який добувається з кокосового масла і лаврових листків (з рослинних жирів). Захищає слизові оболонки від подразнення, сухості	1,0
Повідон	Стабілізатор, зв'язувальна речовина, солубілізатор. Легко утворює розчинні комплекси з багатьма АФІ неорганічної та органічної природи, токсичними речовинами, барвниками, рослинними танінами, галогенами та ін. сполуками. Використовується для пролонгації АФІ або прискорення їх усмоктування. Розчини та суспензії багатьох фармацевтичних субстанцій стають більш стабільними в разі його додавання	1,0
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	Солубілізатор, емульгатор, структуроутворювач	0,6
Гліцерин	Співрозчинник. Гідрофільний розчинник, зволожувач, пластифікатор; запобігає висиханню водної фази	8,0
Кислота лимонна	Коригент смаку	0,2
Вода очищена	Гідрофільний розчинник	до 100,0

Склад засобу оригінальний.

Розроблений ополіскувач порожнини рота – прозорий розчин з легкою опалесценцією брунатного кольору зі слабкими специфічними лимонно-чебрецевим запахом та солодкуватим присмаком [62]. Розроблений ополіскувач може служити важливим доповненням до щоденної гігієни порожнини рота як засіб, що володіє протизапальним, антимікробним ефектом, нівелює неприємний запах у порожнині рота, знижує кровоточивість ясен, захищає від карієсу.

Далі ми провели дослідження з розроблення технології ополіскувача порожнини рота комплексної дії під умовною назвою «Фітогал».

5.6 Викладення технологічного процесу та визначення критичних точок ополіскувача порожнини рота «Фітогал»

Технологія лабораторних серій модельних зразків ополіскувача базувалася на загальних принципах одержання рідких багатокомпонентних препаратів з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин [44].

Експериментальні зразки ополіскувача, що розробляється, виготовлені за кімнатної температури в лабораторних умовах. Їх технологія складається з таких стадій: зважування сировини, отримання розчину ефірних олій, отримання ополіскувача порожнини рота, фільтрування ополіскувача, підготовка тари та пакувальних матеріалів, фасування у контейнери і маркування, пакування [54, 59].

Стадія 1. Зважування компонентів. Для виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» використовують сировину, пакувальні матеріали та друковану продукцію, що пройшли вхідний контроль за показниками якості відповідно до специфікацій вхідного контролю і дозволені до використання. Розтарювання та зважування сировини проводять згідно із СОП. Відважені ефірну олію лимону, ефірну олію чебрецю та ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію передають на стадію 2 «Отримання розчину ефірних олій». Гліцерин,

сумарний водний екстракт, полісорбат-20, повідон, полоксамер-407, кислоту лимонну, воду очищену, розчин ефірних олій передають на стадію 3 «Отримання ополіскувача».

Стадія 2. Отримання розчину ефірних олій. У реактор зі стадії 1 послідовно завантажують відважені ефірну олію лимону, ефірну олію чебрецю, вмикають мішалку, завантажують ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію та перемішують протягом (10 ± 2) хв зі швидкістю 35-40 об / хв до повного змішування інгредієнтів. Отриманий розчин передають на стадію 3 «Приготування ополіскувача».

Стадія 3. Приготування ополіскувача. У реактор за допомогою вакууму подають воду очищену зі стадії 1, вмикають мішалку, послідовно завантажують гліцерин, сумарний водний екстракт, полісорбат-20, повідон, полоксамер-407, кислоту лимонну зі стадії 1, розчин ефірних олій зі стадії 2 та перемішують протягом 20 ± 5 хв зі швидкістю 35-40 об / хв до повного змішування та розчинення інгредієнтів. Залишають розчин у реакторі для відстоювання на 2 год. Отриманий після відстоювання розчин передають на стадію 4 «Фільтрування ополіскувача порожнини рота».

Стадія 4. Фільтрування ополіскувача. Розчин нефільтрований зі стадії 3 із реактора за допомогою вакууму через фільтр патронний передають у збірники. Відбирають проби профільтрованого ополіскувача порожнини рота та контролюють його якість відповідно до специфікації «Ополіскувач порожнини рота нефасований». Після отримання позитивних результатів аналізу ємності з ополіскувачем порожнини рота передають на стадію 5 «Фасування ополіскувача у контейнери і маркування».

Стадія 5. Фасування ополіскувача у контейнери і маркування. Отриманий зі стадії 4 «Фільтрування ополіскувача» ополіскувач порожнини рота фасують на потоково-автоматичній фасувальній лінії у підготовлені контейнери. Ополіскувач порожнини рота подають у контейнери дозатором, автоматично нагвинчують кришки. Під час технологічного процесу здійснюють контроль об'єму дозування фасувальної лінії, об'єму (маси) ополіскувача порожнини

рота в одному флаконі, герметичності флаконів, кількості розфасованої продукції. На закупорені флакони з ополіскувачем порожнини рота наклеюють промарковані етикетки на машині етикетувальній або вручну на пакувальному столі і передають на стадію 6 «Упакування ополіскувача». Контролюють якість маркування (термін придатності, номер серії, чіткість друку).

Стадія 6. Упакування ополіскувача. Контейнери з ополіскувачем порожнини рота з наклеєною промаркованою етикеткою зі стадії 6 разом з інструкцією до медичного застосування та дозатором вручну на пакувальному столі вкладають у пачку з картону для споживчої тари. Пачки вкладають у коробки (групову тару), на які на пакувальному столі наклеюють групові етикетки, і запаковують клейовою стрічкою. Після отримання позитивних результатів аналізу продукцію із сертифікатом передають на склад готової продукції. Технологічна схема виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» наведена на рис. 5.26.

Контрольовані критичні параметри технологічного процесу виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» позначені на технологічній схемі його виготовлення і у табл. 5.15.

Таблиця 5.15

**Контрольовані параметри технологічного процесу виробництва
ополіскувача порожнини рота «Фітогал»**

Стадія	Контрольований параметр	Значення
Стадія 2	Час перемішування розчину, хв	10 ± 2
	Швидкість перемішування розчину, об / хв	35-40
Стадія 3	Час перемішування розчину, хв	20 ± 5
	Швидкість перемішування розчину, об / хв	35-40
	Повнота розчинення сухих речовин	Відсутність не розчинених частинок
Стадія 4	Фільтрування розчину	Відсутність механічних домішок

**Вихідна сировина,
проміжна продукція
і матеріали**

**Виготовлення ополіскувача
порожнини рота**

**Контроль у процесі
виробництва**

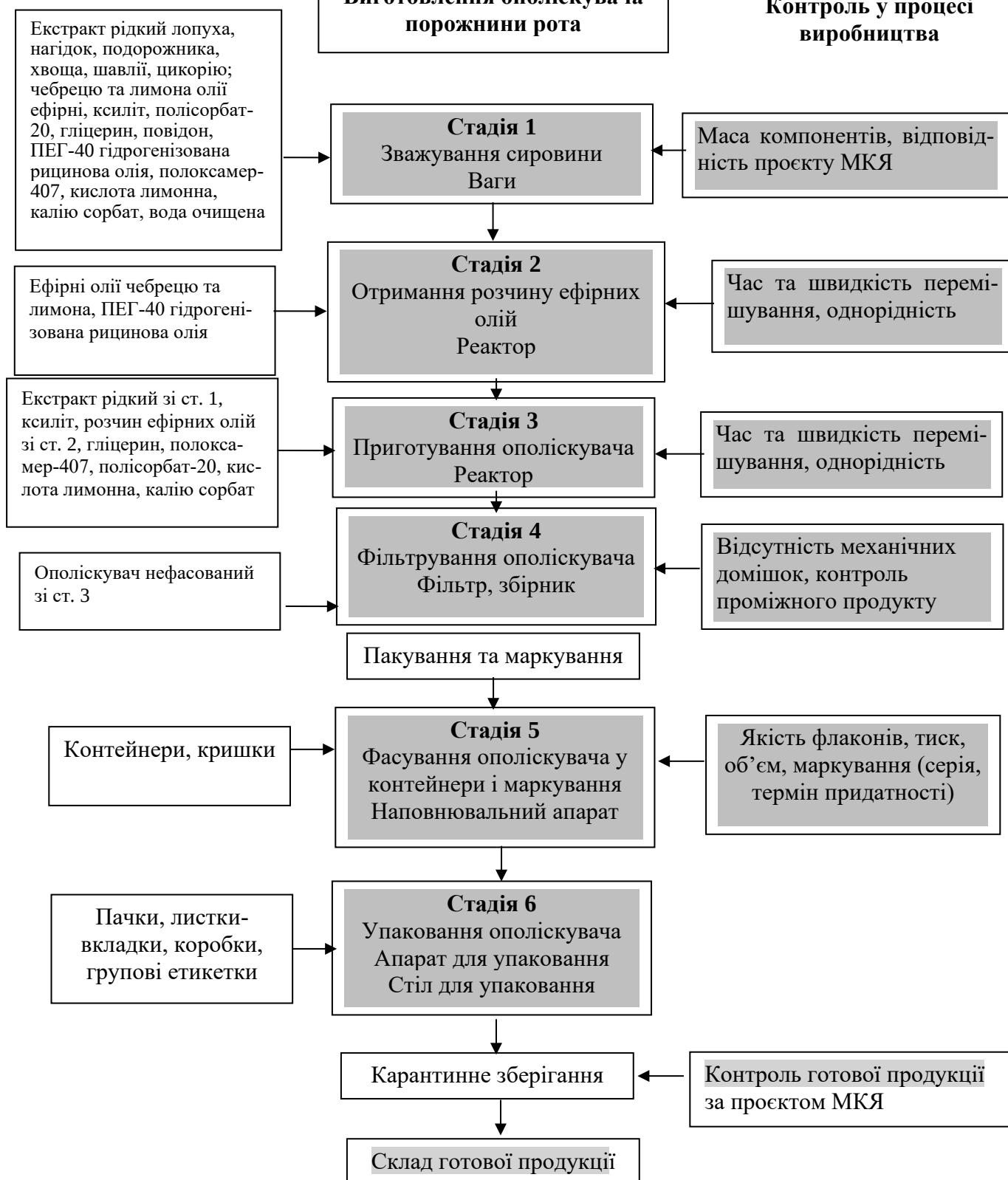


Рис. 5.26 Блок-схема технологічного процесу виготовлення ополіскувача порожнини рота

Валідація технологічного процесу ополіскувача порожнини рота «Фітогал» передбачає документальне підтвердження правильності його виконання, а також визначення дотримання критеріїв прийнятності для контрольованих параметрів виробництва.

5.7 Вивчення ефективності ополіскувача порожнини рота методом салівадіагностики

Одним з найважливіших показників фізіологічного гомеостазу в організмі є слина людини. Стан ротової рідини є критерієм для оцінки стану порожнини рота, підбору зубних імплантатів і протезів, підбору схеми індивідуального стоматологічного лікування [73]. За складом слини можна визначити початок, або прогресивну стадію, захворювань порожнини рота і ШКТ, сечостатевої системи. Наявність у слині багатьох ендогенних і екзогенних речовин і неінвазивний спосіб її отримання передумовили вибір салівадіагностики як методу визначення ефективності розробленого ЛЗ [72, 86, 185]. Для визначення ефективності дії розробленого засобу використовували салівадіагностику – методику, що дозволяє за зміною кристалогенних властивостей діагностувати патології травної системи, а також поєднаної патології порожнини рота [124, 175]. Завданням дослідження була необхідність оцінити особливості кристалогенезу слини пробандів та вивчити вплив розробленого ополіскувача на кристалогенні властивості слини. Як матеріал дослідження використовували 2 мл слини практично здорових людей з патологією (карієсом) і людей без явних уражень карієсом. Усі добровольці використовували розроблений ополіскувач. Як контроль використовували матеріал, взятий у випробовуваних до початку дослідження. Отримання дослідної рідини проводили в ранкові години (о 9-10 год ранку). Протягом 3 год перед дослідженням випробовувані не виконували значних фізичних навантажень і не перебували в стані психоемоційної напруги. Потім збирали ротову рідину методом спльовування в чисті сухі пробірки. Далі готували мікропрепарати за методом тезіокристалоскопії,

що поєднує дослідження особливостей власної дегідратаційної структуризації ротової рідини (кристалоскопія) та її ініціювальних властивостей щодо однієї базисної речовини, якою був 0,9 % розчин хлориду натрію [62, 124, 175]. Оцінку результатів власної та ініційованої структуризації слини здійснювали з використанням спеціалізованої системи параметрів. Вона дозволяє оцінити здатність біологічної рідини до структуризації біосубстрату, вираженість окремих зон фації, ступінь деструкції структурних елементів, рівномірність їх розподілу за текстурою зразка та ін. Ротову рідину отримували до використання ополіскувача та через 1 і 2 тижні використання. Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007. Узагальнені результати визначення кристалографічних характеристик слини пробандів порівняно зі значеннями норми цих показників наведені в табл. 5.16.

Таблиця 5.16

**Узагальнені кристалоскопічні характеристики до та після
використання ополіскувача порівняно з нормою**

Показники	Кристалізація				Тезиграфія			
	ІС	КР	СДФ	КЗ	ТІ	К	СДФ	КЗ
Норма	2,31	2,16	0,39	2,17	1,87	2,16	0,64	2,2
До використання засобу	1,25	1,23	1,75	0,88	2,26	1,80	1,40	0,96

Результати проведеного дослідження свідчать про високу варіабельність кристалогенних властивостей слини в обстежених добровольців, що свідчить про неоднаковість їх фізико-хімічного складу.

Слід зазначити, що всі дослідні зразки мали показники, які суттєво відрізнялися від норми (табл. 5.16), що може свідчити про наявність певних захворювань ШКТ або стоматологічних патологій без їхніх явних ознак.

Після застосування дослідного зразка спостерігається виражене підвищення рівня структурності та потовщення крайової зони. Аналіз даних, отриманих під час візуальної морфометрії, дозволив установити кількісні

тезіокристалоскопічні характеристики дегідратації зразків ротової рідини за певною системою оцінних критеріїв (тезиграфічний індекс (ТІ), коефіцієнт поясності (К), а також ступінь деструкції фасцій (СДФ) та крайова зона (КЗ)). Результати дослідження кристалоскопічних та тезіокристалоскопічних характеристик дослідної рідини після використання розробленого стоматологічного ополіскувача протягом 6 міс. наведені в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Узагальнені кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини після використання розробленого ополіскувача протягом 6 міс.

Кристалоскопічні характеристики слини	Після використання розробленого ополіскувача		
	Через 14 днів	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Індекс структурності	$1,93 \pm 0,04$	$2,12 \pm 0,03$	$2,23 \pm 0,05$
Кристалізованість	$1,88 \pm 0,06$	$2,06 \pm 0,05$	$2,10 \pm 0,07$
Ступінь деструкції фасцій	$1,52 \pm 0,10$	$1,31 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,06$
Крайова зона	$1,14 \pm 0,08$	$1,29 \pm 0,10$	$1,45 \pm 0,07$
Тезиграфічний індекс	$2,11 \pm 0,05$	$2,00 \pm 0,04$	$1,95 \pm 0,06$
Коефіцієнт поясності	$1,95 \pm 0,11$	$2,03 \pm 0,14$	$2,11 \pm 0,10$
Ступінь деструкції фасцій	$1,28 \pm 0,12$	$1,15 \pm 0,13$	$0,93 \pm 0,11$
Крайова зона	$1,14 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,05$	$1,32 \pm 0,04$

n = 5

Як видно з даних табл. 5.17, у разі більш тривалого використання експериментального зразка ополіскувача рота спостерігається позитивна динаміка, досягається позитивний ефект і нормалізуються досліджувані показники, що свідчить про ефективність розробленого препарату.

Розроблений ополіскувач порожнини рота рекомендується використовувати після кожного прийому їжі. Приблизно 15 мл ополіскувача налити в ковпачок, близько 30 секунд полоскати і сплюнути. Після використання ополіскувача прийом їжі і води небажаний протягом години. У разі випадкового ковтання є безпечним.

5.8 Розроблення методик контролю якості ополіскувача порожнини рота

5.8.1 Ідентифікація активних фармацевтичних інгредієнтів ополіскувача порожнини рота

Фармакопейну ЛРС, за монографіями ДФУ [23], досліджують на наявність речовин флавоноїдної будови (нагідок лікарських квітки і хвоща польового стебла), ефірної олії (шавлії лікарської листя) і полісахаридів (подорожника великого листя). Значним вмістом полісахаридів, за літературними джерелами, також характеризуються водні витяжки коренів лопуха великого, що містять до 20 % інуліну [150]. Водні витяжки коренів цикорію дикого, окрім 14 % інуліну, містять 7 мг / г загальних фенолів, зокрема 2 мг / г флавоноїдів [110]. Установлено, що хлороформні, етилацетатні й етанольні витяжки кореневищ з коренями оману високого містять суму речовин фенольної будови, зокрема флавоноїди і фенолокислоти, що зумовлюють антиоксидантні та протимікробні властивості сировини [91, 99]. Крім того, у коренях і кореневищах оману містяться ефірна олія (до 3 %), інуліни (до 44 %), сліди алкалоїдів, сапоніни, слиз [83].

Листя шавлії та кореневища з коренями оману високого, ефірні олії чебрецю і лимона характеризуються наявністю ефірної олії, для ідентифікації якої використовували метод ТШХ за наявністю речовин терпеноїдної будови. Випробування проводили за вимогами ДФУ монографії «Шавлії лікарської листя» у рухомій фазі етилацетат – толуол (5 : 95) з подальшим детектуванням хроматограм спиртовим розчином фосфорно–молібденової кислоти і нагріванням. Як маркери використовували цинеол і борнеол [23]. Методики проведення ідентифікації речовин терпеноїдної будови, флавоноїдів, полісахаридів методом ТШХ наведено у розділі 2.

Послідовність зон під час ідентифікації речовин терпеноїдної будови на хроматограмах розчинів порівняння та випробовуваного розчину ополіскувача наведено на рис. 5.27.

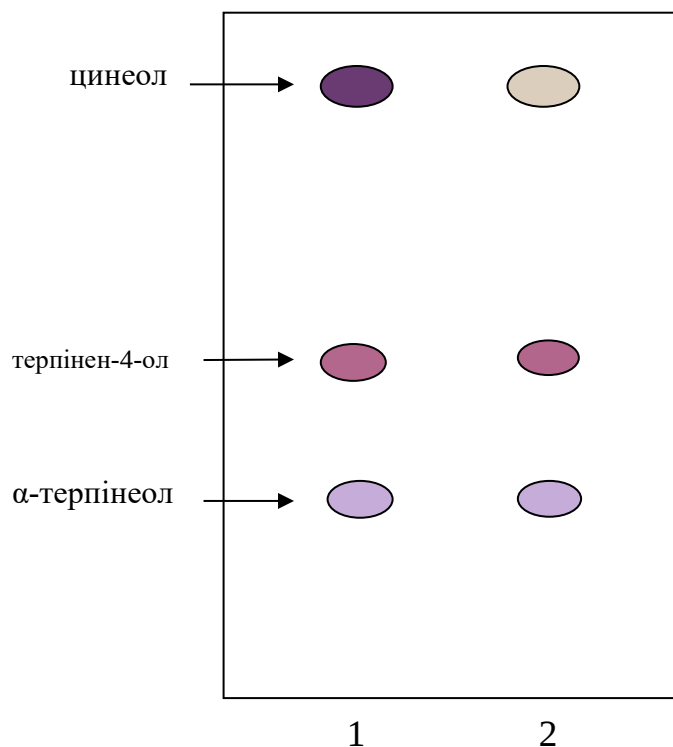


Рис. 5.27 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин терпеноїдної будови: 1 – розчин порівняння 1; 2 – розчин порівняння 2; 3 – випробовуваний розчин ополіскувача

Отже, у досліджуваному препараті виявлена зона, що відповідає зоні цинеолу і може свідчити про наявність речовин терпеноїдної будови.

Наявність у рідкому екстракті суми ЛРС з різною кількістю БАС обумовила для ідентифікації речовин поліфенольної будови використати метод ТШХ на пластинках фірми «Merk» з рухомою фазою етилацетат – мурашина кислота безводна – вода (15 : 1 : 1), маркери флавоноїдів (рутин, лютеолін і гіперозид) і фенолокислот (хлорогенової і кофейної). Для виявлення БАС хроматограми обробляли метанольним розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти. Послідовність зон на хроматограмах розчинів порівняння та випробовуваного розчину наведено на рис. 5.28.

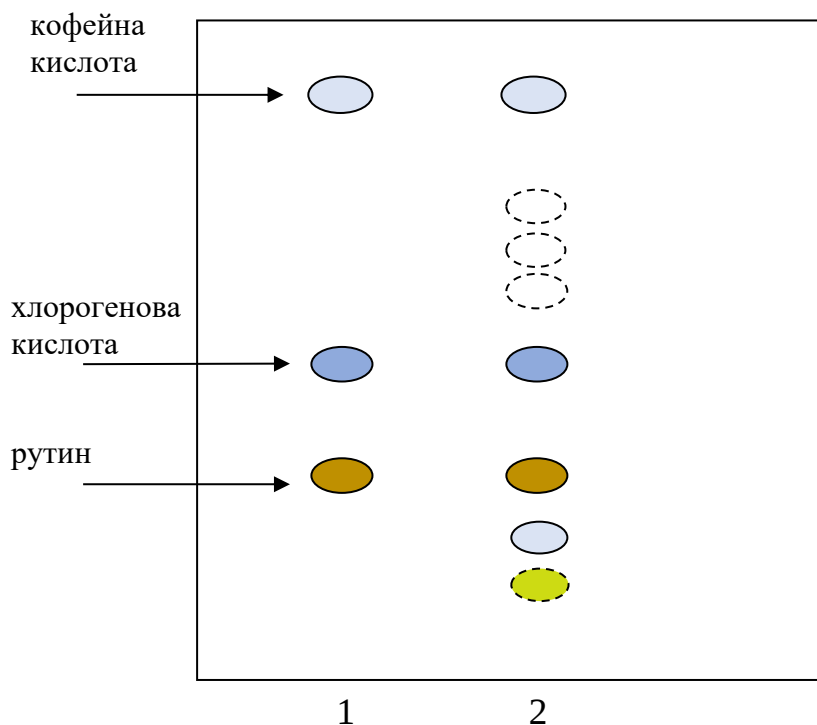


Рис. 5.28 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин поліфенольної будови: 1 – розчин порівняння (РСЗ рутину, хлорогенової та кофейної кислот); 2 – випробовуваний розчин ополіскувача

Полісахариди, які у достатній кількості містяться в коренях лопуха великого, коренях цикорію дикого і кореневищах з коренями оману великого, визначали методом ТШХ після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silicagel 60 фірми «Merk» з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10 : 60 : 70) порівняно з розчином суміші стандартних зразків фруктози (ФСЗДФУ, кат. номер M0260, серія 1) і глюкози безводної (CAS 50-99-7). Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном у кислому середовищі. Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину наведено на рис. 5.29.

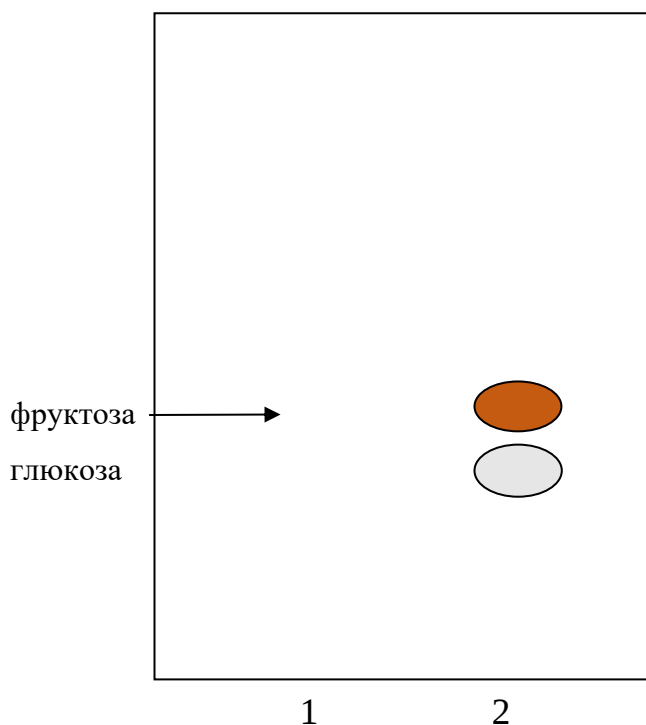


Рис. 5.29 Схема хроматограми, отримана під час ідентифікації речовин поліфенольної будови: 1 – розчин порівняння; 2 – випробовуваний розчин ополіскувача

5.8.2 Розроблення методик кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів ополіскувача порожнини рота

Для стандартизації БАС ЛРС, що входить до складу сумарного рідкого екстракту ополіскувача, використовували фармакопейні методи аналізу, які потребують верифікації.

Методики визначення суми ефірних олій, суми речовин флавоноїдної будови та суми полісахаридів наведено у розділі 2.

Кількісне визначення суми ефірних олій, які містяться як у ЛРС, що використовували для отримання рідкого екстракту, так і в ефірній олії чебрецю та лимона, що додають до ополіскувача, визначали шляхом перегонки з водяною парою, подальшим вилученням пентаном і гравіметричним методом визначення залишку за методикою, наведеною в монографії ДФУ «Шавлії насто-янка» [23].

Вміст ефірної олії в препараті, у міліграмах, обчислювали за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{(m_1 - m_2) \times 1000}{m} \quad (5.4)$$

де m – маса препарату, мл;

m_1 – маса колби з ефірною олією, мг;

m_2 – маса порожньої колби, мг.

Вміст суми ефірної олії в 100,0 мл ополіскувача має бути не менше 300,0 мг.

Результати кількісного визначення ефірної олії у 6-ти серіях ополіскувача наведено в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення ефірної олії в ополіскувачі

№ серії	Вміст ефірної олії, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	300,16	17,3239	4,1622	1,6992	10,6994	4,3680	1,43	3,50
2	305,13							
3	302,48							
4	307,51							
5	309,09							
6	311,25							

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках ополіскувача в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. Стосовно маси вагової форми, отриманої з 9 наважок ополіскувача, до визначеної кількості ефірних олій будували градувальний графік залежності (табл. 5.19, рис. 5.30).

Таблиця 5.19

**Результати досліджень залежності кількості ефірної олії в
досліджуваному препараті від маси вагової форми**

% від робочої концентрації	Маса наважки ополіску- вача, г	Кількість ефірних олій, г
80	8,0029	0,2404
85	8,5053	0,2558
90	9,0047	0,2703
95	9,5038	0,2859
100	10,0032	0,3005
105	10,5048	0,3151
110	11,0036	0,3306
115	11,5022	0,3452
120	12,0011	0,3607

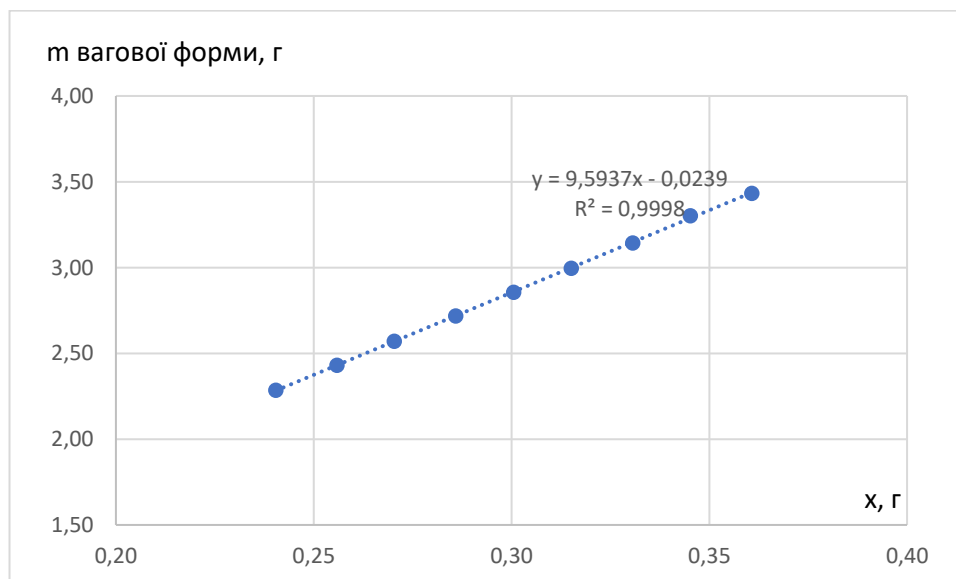


Рис. 5.30 Градувальний графік залежності концентрації ефірних олій в ополіскувачі від маси вагової форми

Лінійність методики кількісного визначення ефірних олій підтверджується в обраному діапазоні концентрацій ($r = 0.9998$ задовольняє вимоги критерію прийнятності $\geq r = 0.9981$) (табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми від кількості ефірних олій

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95.0 – 105.0 %), $g = 9$	Висновок
B	0.9997	—	—
S_b	0.0024	—	—
A	0.1616	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 1.6	Відповідає
S_a	0.2416	—	—
S_0	0.0927	≤ 0.84	—
R	0.9998	≥ 0.9981	Відповідає

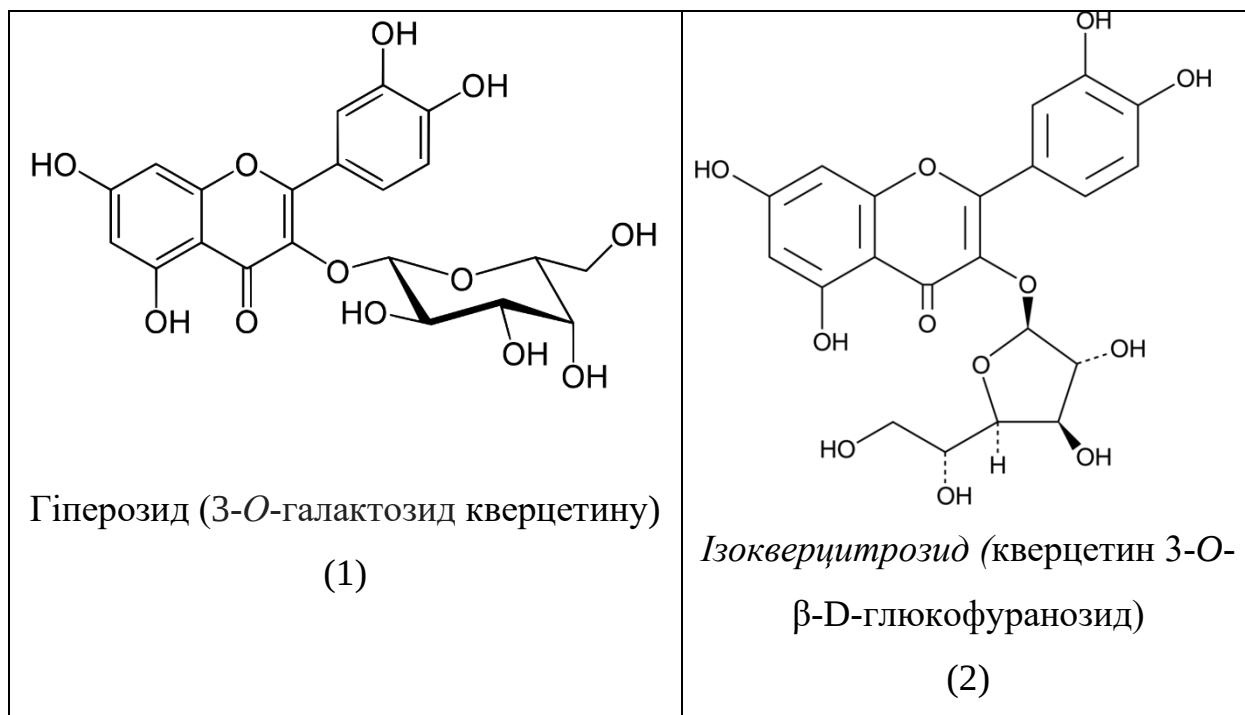
Для визначення суми ефірних олій методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0.18) менше критичного значення для збіжності результатів (1,60 %) (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Результати дослідження прецизійності та правильності методики кількісного визначення ефірних олій

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,18	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,13	$\leq 0,51$	

Кількісне визначення суми речовин флавоноїдної будови. До складу рідкого екстракту входять офіційна рослинна сировина нагідок лікарських квітки і хвоща польового стебла, які, за монографіями ДФУ, стандартизують за кількісним вмістом флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (1) та ізокверцитрозид (2) відповідно за однаковими методиками [23].



Схожість у структурі гіперозиду й ізокверцитрозиду обумовила для кількісної оцінки суми речовин флавоноїдної будови використати спектрофотометричну методику, що базується на реакції комплексоутворення агліконів із солями алюмінію після попереднього гідролізу речовин. У разі утворення сполук, подібних за будовою до цієї групи флавоноїдів, максимум забарвлених розчинів спостерігається за довжини хвилі 425 нм. Питомий показник поглинання гіперозиду й ізокверцитрозиду, за методиками ДФУ, складає 500.

Вміст суми флавоноїдів, у міліграмах, у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид обчислювали за формулою:

$$x, \text{ мг} = \frac{A \cdot 625}{m_n} \quad (5.5)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;
 m_n – маса наважки випробовуваного препарату, мл.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду й ізокверцитрозиду, що дорівнює 500.

Вміст суми речовин флавоноїдної будови в 100 мл ополіскувача має бути не менше 45,0 мг.

Перед проведенням кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид дослідили абсорбційний спектр поглинання досліджуваного розчину після реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду. Установили, що абсорбційний спектр поглинання характеризується доволі пологим максимумом поглинання за довжини хвилі 425 нм, що дозволяє запропоновану методику використовувати в аналізі цієї ЛФ (рис. 5.31).

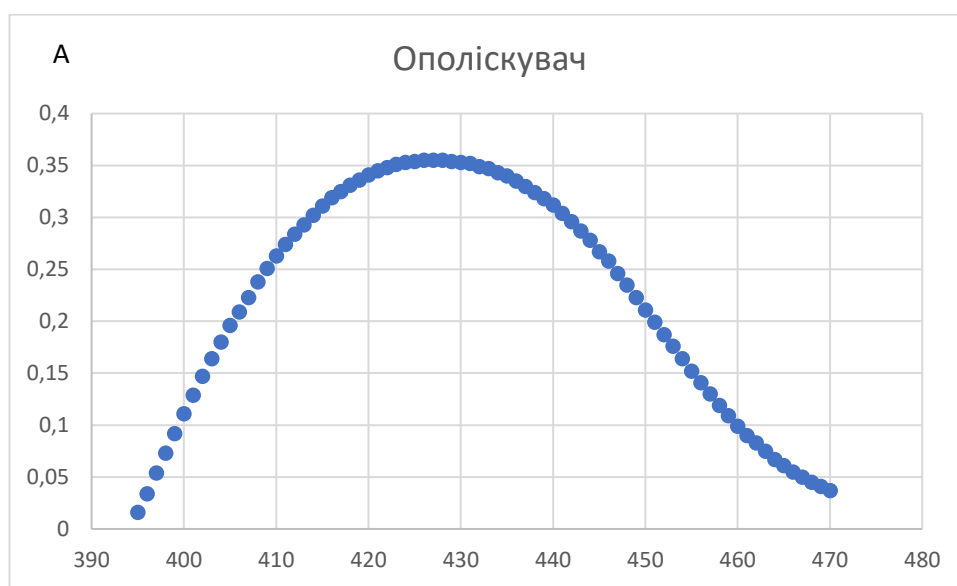


Рис. 5.31 Абсорбційний спектр поглинання витяжки з ополіскувача після гідролізу і реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду

Результати кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид і метрологічні характеристики середнього результату 6-ти серій ополіскувача наведені в табл. 5.22.

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках ополіскувача в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. По відношенню середніх значень оптичної густини для кожного з 9 розчинів до визначеної кількості суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид будували градувальний графік залежності (табл. 5.23, рис. 5.32).

Таблиця 5.22

**Метрологічні характеристики середнього результату кількісного
визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид
та ізокверцитрозид у досліджуваному препараті**

№ серії	Вміст суми флавоноїдів, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	46,23	0,3146	0,5609	0,2290	1,4419	0,5887	1,28	3,14
2	45,13							
3	46,75							
4	46,23							
5	45,77							
6	45,68							

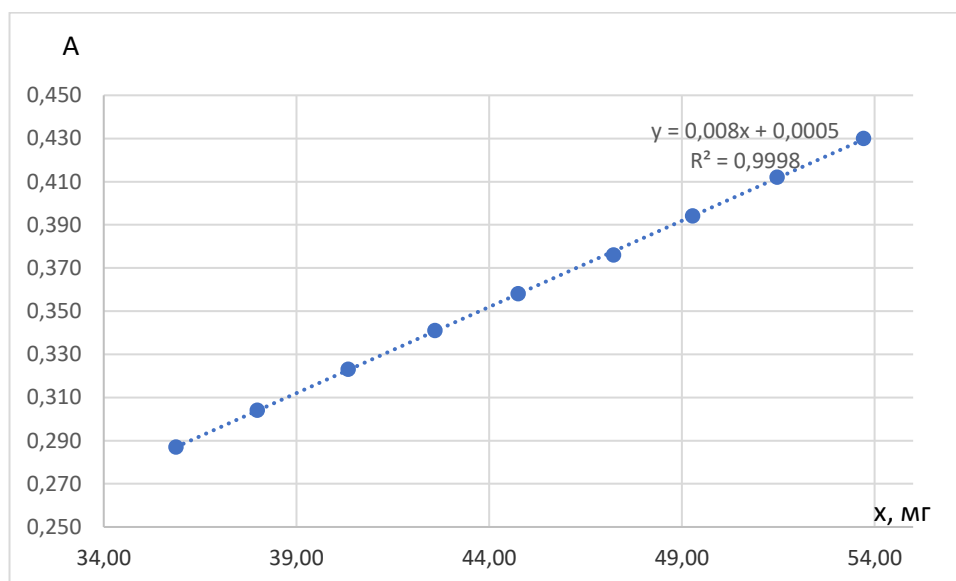


Рис. 5.32 Градувальний графік залежності оптичної густини від кількості флавоноїдів у препараті

Таблиця 5.23

**Метрологічні характеристики лінійної залежності оптичної
густини від кількості флавоноїдів**

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95.0 – 105.0 %), g=9)	Висновок
B	0.9977	–	–
S _b	0.0018	–	–
A	0.3102	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 1.6	Відповідає
S _a	0.1768	–	–
S ₀	0.0679	≤ 0.84	–
R	0.9999	≥ 0.9981	Відповідає

Як видно з табл. 5.23, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид підтверджується у діапазоні обраних концентрацій коефіцієнтом кореляції, значення якого $r = 0.9999$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0.9981$).

Спектрофотометрична методика кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ 0.16 менше критичного значення для збіжності результатів (табл. 5.24).

Таблиця 5.24

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення суми флавоноїдів**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,16	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,09	$\leq 0,51$	

Наявність у сумарному рідкому екстракті ЛРС, багатій на полісахариди (лопуха великого корені, подорожника великого листа, цикорію дикого корені), обумовила стандартизацію ЛФ здійснювати за сумою речовин полісахаридної

будови. ДФУ для кількісної оцінки полісахаридів у ЛРС алтеї корені (*Althaeae radix*), алтеї трава (*Althaeae herba*) пропонує використовувати метод гравіметрії [23]. Метод ґрунтується на екстракції суми полісахаридів із сировини водою з подальшим осадженням етанолом (96 %) і визначенням отриманої маси вагової форми.

Вміст полісахаридів, у грамах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250}{m \cdot 25} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 10}{m} \quad (5.6)$$

де m – маса наважки ополіскувача, мл;

m_1 – маса фільтра, г;

m_2 – маса фільтра з осадом, г.

Вміст полісахаридів (інуліну й інших водорозчинних), у грамах, має бути не менше 10,0 г на 100 мл ополіскувача.

Результати досліджень наведені в табл. 5.25.

Таблиця 5.25

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення суми полісахаридів у досліджуваному препараті

№ серії	Вміст полісахаридів, г	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$	$\varepsilon, \%$
1	11,35	0,2713	0,5208	0,2126	1,3389	0,5466	4,91	12,01
2	10,76							
3	11,27							
4	10,64							
5	12,03							
6	10,81							

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках ополіскувача в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. За відношенням маси вагової форми, отриманої з 9 наважок ополіскувача, до визначеної кількості полісахаридів будували градувальний графік залежності (табл. 5.26, рис. 5.33).

Таблиця 5.26

**Результати досліджень залежності кількості полісахаридів
у досліджуваному препараті від маси вагової форми**

% від робочої концентрації	Маса наважки ополіскувача, мл	Визначена кількість полісахаридів, г
80	0,8009	8,0161
85	0,8512	8,5170
90	0,9007	9,0023
95	0,9509	9,5090
100	1,0011	10,0130
105	1,0506	10,5040
110	1,1006	11,0030
115	1,1521	11,5090
120	1,2015	12,0120

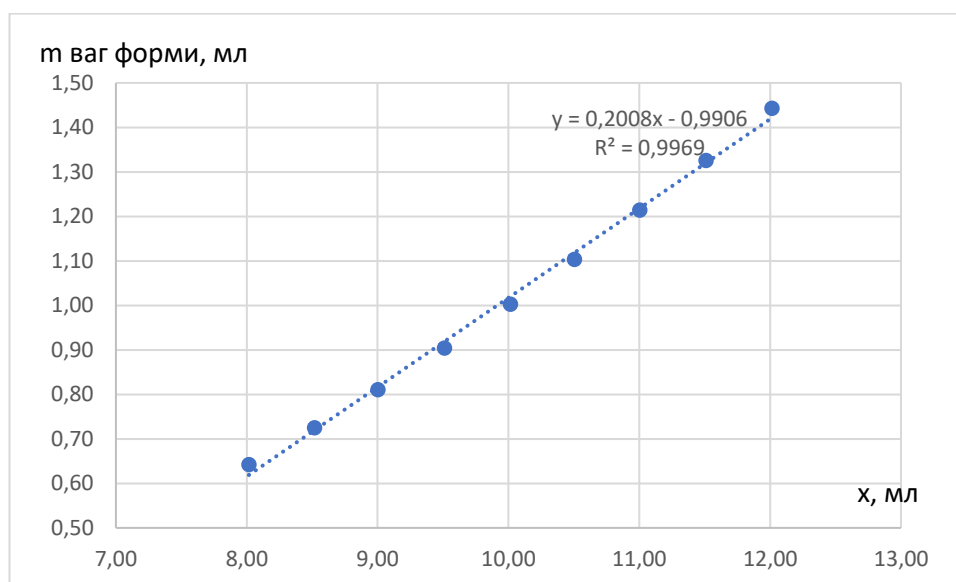


Рис. 5.33 Градувальний графік залежності кількості полісахаридів у досліджуваному препараті від маси вагової форми

Таблиця 5.27

**Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми
від кількості полісахаридів**

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95.0 – 105.0 %), $g = 9$	Висновок
B	0.9970	–	–
S_b	0.0010	–	–
A	0.2883	1) $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$ 2) якщо не виконується 1), то ≤ 1.6	Відповідає
S_a	0.1017	–	–
S_0	0.0387	≤ 0.84	–
R	0.9984	≥ 0.9981	Відповідає

Усі вимоги до параметрів лінійної залежності виконуються, тобто лінійність методики кількісного визначення суми полісахаридів підтверджується у діапазоні обраних концентрацій (табл. 5.27). Отриманий коефіцієнт кореляції $r = 0.9984$ задовольняє вимоги критерію прийнятності.

Результати дослідження прецизійності та правильності методики кількісного визначення суми полісахаридів наведено в табл. 5.28.

Таблиця 5.28

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення суми полісахаридів**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,11	$\leq 1,60$	Методика коректна
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,01	$\leq 0,51$	

Як видно з даних табл. 5.28, методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ 0.11 менше критичного значення для збіжності результатів.

Розробка специфікації на ополіскувач порожнини рота, результати дослідження стабільності та мікробіологічної чистоти препарату наведені у розділі 6.

Висновки до розділу 5

1. За результатами аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку, за фармакотерапевтичною дією засоби догляду за порожниною рота розподіляються таким чином: антибактеріальна, протизапальна, зміцнювальна для емалі та профілактична проти карієсу – по 11 %, антисептична та профілактична проти гінгівіту – по 8 %, десенсибілізаційна та очищувальна – по 7 %, водночас антигалітозна лише 4 %, а дезінфікувальна – 3 %, інші – менше 3 %.

2. Теоретично та експериментально за допомогою мікробіологічного скринінгу, обґрунтовано фітокомпозицію зі співвідношенням компонентів: лопуха корені, шавлії лікарської листя, оману високого кореневища і корені, хвоща польового стебла, нагідок лікарських квітки, подорожника великого листя, цикорію дикого корені 4,5 : 1,5 : 1,5 : 1 : 0,5 : 0,5 : 0,5 відповідно для ополіскувача порожнини рота.

3. Досліджено фармакотехнологічні властивості отриманої лікарської рослинної фітокомпозиції. Визначено оптимальні умови екстракції збору водою за температури 100 °C у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5 методом бісмацерації.

4. Розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту рідкого – з фітокомпозиції для ополіскувача порожнини рота та розроблено методики визначення основних БАР у його складі: методом тонкошарової хроматографії доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози; доведено кількісний вміст суми речовин флавоноїдної будови (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) – не менше 65,0 мг, суми полісахаридів – не менше 15,0 г та суми ефірних олій – не менше 450,0 мг – у 100 мл екстракту.

5. На основі теоретичних та експериментальних досліджень обґрунтовано склад оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії з дезодорувальним ефектом для застосування у терапії галітозу

(екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, цикорію (1 : 4); чебрецю та лимона олії ефірні, ксиліт, калію сорбат, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована олія, вода очищена).

6. На основі фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень розроблено раціональну технологію лікувально-профілактичного ополіскувача порожнини рота, яка на попередньому етапі передбачає одержання багатокомпонентного екстракту рідкого (1 : 5). Розроблено принципову технологічну схему виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» та визначено критичні параметри цього процесу.

7. Установлено наявність антимікробної активності розробленого засобу відносно дослідних тест-культур мікроорганізмів.

8. Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні та тезіо-кристалоскопічні характеристики слини пробандів. Відмічено загальну тенденцію до поліпшення фізико-хімічних властивостей слини за низкою параметрів: підвищення кристалізованості, збереження первинної структури слини тощо.

9. Запропоновано для ідентифікації БАС розробленого ополіскувача порожнини рота використовувати метод ТШХ та доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози. Розроблено методики визначення кількісного вмісту суми речовин флавоноїдної будови (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) методом абсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 425 нм – не менше 45,0 мг в 100 мл розчину; суми полісахаридів – не менше 10,0 г на 100,0 мл розчину та суми ефірних олій – не менше 300,0 мг в 100 мл розчину – гравіметричним методом. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робасність запропоновані методики є коректними і можуть бути використані в аналізі досліджуваного препарату.

10. Розроблено технологічну інструкцію виготовлення ополіскувача порожнини рота в умовах аптеки. Розроблено проєкти технологічного регламенту виробництва ополіскувача порожнини рота та МКЯ.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>
2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>
3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Розповсюдженість галітозу та можливості фітотерапії у його комплексному лікуванні Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матер. IX Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.). Х. : НФаУ, 2021. С. 161–164.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ДОСЛІДЖЕНЬ СТАБІЛЬНОСТІ ЕМУЛЬСІЙНОЇ МАЗІ «ФІТОЛУНГ» ТА ОПОЛІСКУВАЧА ПОРОЖНИНИ РОТА «ФІТОГАЛ»

Із урахуванням вимог чинного видання ДФУ та Настанови з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» [23] визначено основні показники якості і критерії прийнятності (фармакотехнологічні, фізико-хімічні та мікробіологічні) розроблених препаратів, які необхідні для обґрунтування цільового профілю їх якості.

На сьогодні з одного виду ЛРС виробляють як лікарські препарати, так і дієтичні продукти, відповідно, відрізняються методи оцінки їх якості, призначення і дозування. Використання новітніх методів газорідинної і вискоєфективної рідинної хроматографії дозволяє з високою точністю визначати окремі компоненти в ЛРС та у сумарних рослинних препаратах, але не доведено механізм спільної дії комплексних БАС. Для рослинних сполук може спостерігатися і синергічна, і антагоністична дія, тому часто якісних і кількісних характеристик недостатньо. Доцільним є використання методів, які дозволяють давати комплексну оцінку можливих механізмів дії рослинного препарату на біохімічні процеси організму в цілому. Такими методами є біологічне тестування на клітиноорганізмовому рівні, яке використовується з кінця ХХ ст.

Важливими показниками якості лікарських препаратів, є їх здатність не втрачати свої властивості у процесі зберігання, не реагувати з матеріалом упаковки, зберігати хімічні властивості та мікробіологічну чистоту [43].

6.1 Визначення показників якості та розроблення проекту методів контролю якості на мазь «Фітолунг» та ополіскувач порожнини рота «Фітогал»

6.1.1 Мікробіологічні випробування розроблених фітопрепаратів

У фармацевтичній розробці одним із напрямів експериментальних досліджень є біологічні випробування, зокрема аналіз мікробіологічної чистоти та визначення нешкідливості препаратів.

Ми провели дослідження мікробіологічної чистоти (присутність мікроорганізмів у нестерильних препаратах може викликати зміни їх фізико-хімічних властивостей, зменшення або інактивацію терапевтичної дії, ризик інфікування споживача у разі контамінації препарату патогенною мікрофлорою) та визначення нешкідливості розроблених фітозасобів для лікування хейліту і галітозу [44].

Мікробіологічну чистоту розроблених препаратів визначали за методикою ДФУ, 2-е вид. (п. 2.6.12, с. 251) [23], розд. 2.

У випробуваннях використовували експериментальні зразки розроблених фітозасобів – мазі емульсійної для лікування хейліту (дослідний зразок 1) та ополіскувача порожнини рота для застосування у терапії галітозу.

Першим етапом біологічних випробовувань засобу було аналіз мікробіологічної чистоти з метою визначення, чи відповідає препарат вимогам щодо мікробіологічної чистоти наведеним у ДФУ 2.4 статті 5.1.4.

Перед початком досліджень проводили перевірку ростових властивостей живильних середовищ (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Перевірка ростових властивостей живильних середовищ

Тест-мікроорганізм	Живильне середовище	Умови культивування		Висновки
		температура, °C	тривалість, год	
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соево-казеїнове	30-35	24-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соево-казеїнове	30-35	24-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Соево-казеїнове	30-35	24-72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Сабуро-декстрозне	20-25	24-120	Морфологія колоній та клітин типова

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро-декстрозне	20-25	24-120	Морфологія колоній та клітин типова
-	Соево-казеїнове	30-35	24-72	Зростання мікроорганізмів відсутнє
-	Сабуро-декстрозне	20-25	24-120	Зростання мікроорганізмів відсутнє

Результати перевірки ростових властивостей живильних середовищ (табл. 6.1) показали, що вони відповідали за ростовими властивостями та витримували випробування на стерильність згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.6.12., а тест-мікроорганізми відповідали таксономічній характеристиці – морфологія колоній на середовищах та морфологія клітин під час мікроскопування були типовими для відповідного штаму.

Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів здійснювали для дослідних зразків у розведенні 1 : 10 розчинником буферним розчином з інактиватором (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів

Зразок	Середнє число КУО в 1 мл зразка				
	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>As. brasiliensis</i>
Суспензія мікроорганізмів + дослідний зразок 1	91	79	70	70	85
Суспензія мікроорганізмів + дослідний зразок 2	88	81	68	67	82
Контрольна суспензія мікроорганізмів	96	85	72	75	88

Результати, одержані за підрахунком кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та за відсутності обох випробовуваних зразків (табл. 6.2), відрізняються не більш ніж у 1,12 разу (максимальне значення з-поміж всіх значень), що відповідає критерію прийнятності (за вимогами має відрізнятися не більше ніж у 2 рази). Тобто, метод поверхневого висівання на чашки по 1 мл з розведенням дослідних зразків 1 : 10 з інактиватором придатний для визначення кількості мікроорганізмів у 1 мл препарату і може використовуватися для проведення випробування.

Для випробування мікробіологічної чистоти дослідних зразків використовували метод поверхневого висівання у чашки Петрі із соєво-казеїновим агаром (для ТАМС) та Сабура-декстрозним агаром (для ТУМС). Готували зразки, використовуючи методику, придатність якої була доведена. Дослідні зразки розроблених фітозасобів зберігали за кімнатної температури, контроль мікробіологічної чистоти здійснювали кожні 6 місяців (табл. 6.3).

Випробування мікробіологічної чистоти (табл. 6.3) досліджуваних фітозасобів показало, що для кожного зразка загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО / г; загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 КУО / г; не виявлено *Ps. aeruginosa* та *S. aureus* в 1,0 г, що відповідає вимогам ДФУ.

6.1.2 Дослідження нешкідливості розроблених препаратів

Важливим є контроль токсичності препарату, що зазвичай проводять на етапі доклінічних досліджень під час визначення його нешкідливості, використовуючи як моделі лабораторних тварин [43]. Останнім часом спостерігається тенденція заміни лабораторних тварин на інші адекватні біологічні моделі, зокрема біотестування на найпростіших [36, 76]. Доведено, що результати визначення токсичності препарату отримані за допомогою найпростіших, мають високий коефіцієнт кореляції з даними подібних випробувань на мишах, пацюках, кролях та інших тваринах [76, 112].

Таблиця 6.3

Випробування дослідних зразків розроблених фітозасобів на мікробіологічну чистоту

Термін зберігання	Дослідний зразок 1 (мазь)				Дослідний зразок 2 (ополіскувач)			
	Загальна кількість, КУО / мл				Загальна кількість, КУО / мл			
	TAMC	TYMC	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	TAMC	TYMC	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Безпосередньо після виготовлення	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 6 міс. зберігання	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 12 міс. зберігання	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 18 міс. зберігання	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 24 міс. зберігання	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні
Через 27 міс. зберігання	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Менше 50	Менше 10	Відсутні	Відсутні

Принцип біотестування заснований на адаптації тест-організмів до змін умов навколишнього середовища і полягає у реєстрації різниці між виживанням і здатністю до розмноження тест-культур. Методики біотестування досить прості, не вимагають дорогого спеціального обладнання та інформативні. Для біотестування використовують низку біооб'єктів – представників природної екосистеми: кишковопорожнинні – прісноводна гідра (*Hydra attenuata*), риби – Даніо реріо (*Brachidanio rerio*), рослини – озима пшениця (*Triticum durum*), одноклітинні: інфузорії (*Paramecium caudatum*), *Tetrahymena pyriformis*), зелені водорості (*Chlorella vulgaris*); рачки (*Daphnia magna*, *Ceriodaphnia affinis*), *Paramecium caudatum* [71, 101, 180]. Аналіз проводиться на основі росту популяції тесткультури та порівняння її реакції на збільшення концентрації БАР у дослідних пробах [71].

Широкого застосування у фармацевтичних дослідженнях здобула тесткультура *Paramecium caudatum* завдяки високій чутливості до мінімальних змін навколишнього середовища, що дозволяє проводити оцінку токсичності низьких доз ЛП (10⁻¹¹-10⁻⁸ моль / л) [151, 180]. Ступінь токсичності досліджуваної речовини можна оцінити відразу після її введення за такими реакціями клітин: зміна швидкості та траєкторії руху; позитивний або негативний хемотаксис; зміна ритму скорочень вакуоль; вакуолізація цитоплазми; формування бульбашок на клітинній мембрані (блебінг клітин); порушення рухової здатності війок; активація трихоцист; зупинка цитокінезу; зміни морфології клітин [71, 139].

Для контролю токсичності оцінювали вплив експериментальних зразків на фізіологічні функції культури (тест-параметр): зміна рухливості, загибель організму та швидкість розмноження (відмінність у концентрації живих клітин у дослідних та контрольній пробах). Оцінку зміни фізіологічних функцій інфузорій проводили в комплексі, оскільки функція зміни рухливості сумісно з функцією хемотаксису може збільшити наочність експерименту, загибель окремих клітин – надійніша реакція, але у разі її використання неможливо виявити низькі концентрації токсикантів. Тому для виявлення низьких концентрацій

використовують тест-реакцію зниження швидкості розмноження, а для оцінки тривалої дії малих концентрацій діючих речовин загибель експериментальних монокультур за певний період часу (у хронічному досліді 72-96 год) [76, 106]. Облік тест-параметрів здійснювали мікроскопуванням з використанням лічильної камери. Якщо токсичний ефект виявлено, то сила його прояву визначається, виходячи з мінімального розведення, за якого цей токсичний ефект виявляється. Якщо тест-параметр не перевищений за жодного розведення (у варіанті з нерозбавленою пробою також), то проба вважається нетоксичною [36, 112].

Визначення нешкідливості дослідних зразків фітозасобів проводили шляхом контролю їх токсичності під час біотестування на моделі монокультури клітин *Paramecium caudatum*. (*Paramecium caudatum*) – одноклітинний організм, який займає проміжне положення між рослинами і первинними тваринними організмами; має диференційовані органели, структурні частини й фізіологічні системи (життєзабезпечення, розмноження), а також типові ознаки тваринного організму, що саморегулюється в екологічному оточенні. Як контроль токсичності різних речовин використовують гострий і хронічний досліді, а також реакції хемотаксису.

Для контролю токсичності препарату оцінювали вплив дослідних зразків на фізіологічні функції культури (тест-параметр): зміна рухливості, загибель організму та швидкість розмноження (відмінність у концентрації живих клітин у дослідних та контрольній пробі). Оцінку зміни фізіологічних функцій інфузорій потрібно проводити в комплексі, оскільки функція зміни рухливості сумісно з функцією хемотаксису може збільшити наочність експерименту, загибель окремих клітин – надійніша реакція, але в разі її використання неможливо виявити низькі концентрації токсикантів. Тому для виявлення низьких концентрацій використовують тест-реакцію зниження швидкості розмноження, а для оцінки тривалої дії малих концентрацій діючих речовин – загибель експериментальних монокультур за певний період часу (у хронічному досліді 72 год). Облік тест-параметрів здійснювали мікроскопуванням з використанням лічильної камери. Якщо токсичний ефект виявлено, то сила його

прояву визначається, виходячи з мінімального розведення, за якого даний токсичний ефект виявляється. Якщо тест-параметр не перевищений за жодного розведення (у варіанті з нерозбавленою пробою також), то проба вважається нетоксичною.

На першому етапі біотестування оцінювали вплив зразків розроблених засобів на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням токсичних речовин (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Вплив зразків на тривалість збереження рухової активності клітин *Paramecium caudatum* після додавання клітинних отрут (гострий дослід)

Дослідні зразки	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині перексиду водню
Зразок 1 (мазь)	7,15 ± 0,15	4,98 ± 0,10
Зразок 2 (ополіскувач)	6,25 ± 0,30	5,15 ± 0,30
Контроль	3,77 ± 0,45	2,05 ± 0,20

Примітка: n = 5; P = 95 %; (M ± m) – довірчий інтервал.

За результатами табл. 6.4, найкращі результати спостерігались за умови одночасного додавання 1 % розчину перексиду водню та базового розчину ополіскувача – тривалість рухової активності збільшувалась від 2,05 до 5,15 хв; за умови одночасного додавання 14 % розчину етанолу та базового розчину мазі тривалість рухової активності збільшувалась від 3,77 до 7,15 хв. Але для цього дослідів вплив обох дослідних зразків сприяв суттєвому подовженню періоду активності інфузорій під впливом отрут порівняно з контролем. Тобто розроблені засоби чинять антиоксидантну (мембраностабілізуювальну) дію, яка статистично значуще виявляється у відтермінуванні зупинки руху парамецій під впливом клітинних токсикантів.

На другому етапі біологічних випробувань визначали нешкідливість дослідних зразків стоматологічних фітозасобів шляхом контролю їх токсичності

під час біотестування на моделі монокультури клітин *Paramecium caudatum*. Коли в клітину інфузорії потрапляє речовина, вона дуже збуджується або, навпаки, стає менш рухливою, втрачає орієнтацію в просторі, змінює форму та розмір тіла, внаслідок токсичності дії порушуються функції поділу, потім клітина сповільнюється і гине. Досліджуючи зразки стоматологічних фітозасобів, звертали увагу на попередньо перераховані ознаки, які використовуються як основні тест-реакції (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Вплив зразків на тривалість збереження рухової активності клітин *Paramecium caudatum* після додавання клітинних отрут (гострий дослід)

Дослідні зразки	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині перексиду водню
Зразок 1 (мазь)	7,15 ± 0,15	4,98 ± 0,10
Зразок 2 (ополіскувач)	6,25 ± 0,30	5,15 ± 0,30
Контроль	3,77 ± 0,45	2,05 ± 0,20

Примітка: n = 5; P = 95 %; (M ± m) – довірчий інтервал.

Контроль токсичності експериментальних зразків досліджуваних фітозасобів шляхом біотестування (табл. 6.5) показав, що культура *P. caudatum* була життєздатна у разі додавання всіх зразків до культурального середовища протягом всього часу спостереження, характер руху клітин залишався у межах фізіологічної норми, швидкість розмноження клітин була вище, ніж у контролі, тобто тест-параметри не перевищені у нерозведених пробах.

Отже, можна вважати, що експериментальні зразки емульсійної мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» є нетоксичними на ви- користаній у дослідженнях моделі.

6.2 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання емульсійної мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал»

Стабільність у процесі зберігання ЛП є однією з найважливіших вимог до них [39]. Вивчення стабільності препаратів під час зберігання дозволяє визначити вплив факторів зовнішнього середовища та виду пакування на показники якості, що закладені у проєкт МКЯ, і термін зберігання.

Для вивчення терміну придатності розроблені препарати зберігали у скляних та пластмасових контейнерах за температури 25 ± 2 °С.

6.2.1 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання емульсійної мазі «Фітолунг»

Результати дослідження стабільності, умов і терміну зберігання емульсійної мазі «Фітолунг» екстемпорального виготовлення.

Аналіз закладених на зберігання експериментальних зразків мазі (без додавання консерванта) проводили через кожні 5 днів протягом 30 днів. Визначали колір, запах, однорідність, колоїдну та термічну стабільність. Результати досліджень наведені в табл. 6.6.

Попри те, що протягом 30 діб експериментальний зразок мазі за показниками, відображеними у табл. 6.6, залишався стабільним, але необзросним оком можна було спостерігати появу плісняви на 25 добу. Отже, на основі проведених досліджень зробити висновок, що термін придатності розробленої мазі із прогнозованою антимікробною, протизапальною, репаративною дією становить 20 днів при температурі, не вищій за 25 °С.

Розробка специфікації та дослідження стабільності, умов і терміну зберігання емульсійної мазі «Фітолунг» промислового виготовлення.

Визначення показників якості мазі проводили шляхом дослідження зовнішнього вигляду, ідентифікації, кількісного визначення АФІ, однорідності, рН, маси вмісту упаковки та МБЧ.

Таблиця 6.6

Вивчення стабільності мазі екстемпорального виготовлення у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$

Показник	Термін спостереження, дні						
	Початок	5	10	15	20	25	30
Однорідність	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна
Колір	Бежевий	Бежевий	Бежевий	Бежевий	Бежевий	Бежевий	Бежевий
Запах	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям	Слабкий, характерний ефірним оліям
pH	5,0-9,0	$5,16 \pm 0,10$	$5,17 \pm 0,12$	$5,17 \pm 0,11$	$5,14 \pm 0,10$	$5,18 \pm 0,10$	$5,16 \pm 0,11$
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термічна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна

$P = 0,95; n = 5$

Опис. Мазь бежевого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ефірних олій [23].

Ідентифікація. Наявність ефірної олії, суми флавоноїдів і суми полісахаридів у препараті доводили методом ТШХ [23].

Однорідність. Мазь має бути однорідною [23].

pH. Величину рН мазі визначають згідно з ДФУ, потенціометрично [23]. рН мазі має бути від 5,0 до 9,0.

Маса вмісту упаковки. 47,5-52,5.

Мікробіологічна чистота. У препараті допускається загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10 КУО / г. Не допускається наявність *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* в 1,0 г [23].

Показники якості розробленого препарату та їх допустимі межі наведено в табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Специфікація на емульсійну мазь

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Мазь бежевого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ефірних олій
Ідентифікація: <i>ефірної олії</i> <i>речовин поліфенольної будови</i> <i>полісахариди</i>	На хроматограмі виділяються зони фіолетового, коричнево-фіолетового та менш інтенсивного фіолетово-коричневатого кольорів, що відповідає α -терпінеолу, терпінен-4-олу, цинеолу. На хроматограмі виділяються зони жовтувато-коричневого, блакитного кольорів, що відповідають зонам рутину, хлорогенової кислоти, кофейної кислоти. На хроматограмі виділяються зони коричневого та зеленого кольорів, що відповідають зонам катехіну та фруктози
pH	Від 5,00 до 9,00

1	2
Однорідність	Мазь має бути однорідною
Маса вмісту контейнера	Від 48,5 до 51,5 г при пакуванні по 50,0 г
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10 КУО / г. Не допускається наявність бактерій <i>Ps. aeruginosa</i> та <i>S. aureus</i> в 1,0 г мазі
Кількісне визначення (у 1,0 г препарату)	Полісахаридів – не менше 10,0 мг (гравіметричний метод)
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид має бути не менше 0,6 мг (метод абсорбційної спектрофотометрії)
	Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол, має бути не менше 2,2 мг
	Вміст ефірної олії має бути не менше 10,0 мг (гравіметричний метод)

Стабільність суми речовин флавоноїдної природи, суми полісахаридів та ефірної олії, що входять до складу розробленої мазі, відразу після виготовлення та у процесі зберігання була підтверджена експериментальними дослідженнями методом ТІХ (ідентифікація).

Стабільність кількісного вмісту суми полісахаридів та ефірної олії визначали гравіметричним методом, суми танінів (у перерахунку на пірогалол) та суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид – абсорбційною спектрофотометрією.

Результати дослідження стабільності мазі «Фітолунг» у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ у скляних та пластикових контейнерах наведені у табл. 6.8-6.9.

Таблиця 6.8

**Результати дослідження стабільності мазі «Фітолунг» у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$
(у скляному контейнері)**

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Опис, запах	Мазь бежевого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ефірних олій								
Ідентифікація (ТШХ)	Ефірна олія	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями фіолетового, коричневато-фіолетового та менш інтенсивного фіолетово-коричнюватого кольорів, що відповідає α -терпінеолу, терпінен-4-олу, цинеолу							
	Речовини поліфенольної будови	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями жовтуватого-коричневого, блакитного кольорів, що відповідають зонам рутину, хлорогенової кислоти, кофейної кислоти							
	Полісахариди	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями коричневого та зеленого кольорів, що відповідають зонам катехіну та фруктози							
pH	5,0–9,0	5,17 $\pm$ 0,09	5,16 $\pm$ 0,11	5,19 $\pm$ 0,10	5,12 $\pm$ 0,08	5,19 $\pm$ 0,11	5,15 $\pm$ 0,10	5,16 $\pm$ 0,12	5,17 $\pm$ 0,11
Мікробіологічна чистота	Число ТУМС не більше 10 КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Число ТАМС не більше 10 ² КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не має бути <i>S. aureus</i> в 1,0 г	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не
	Не має бути <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено
Кількісне визначення (в 1,0 г мазі)	Вміст суми полісахаридів має бути не менше 10,0 мг	11,82 $\pm$ 0,21	11,76 $\pm$ 0,23	11,55 $\pm$ 0,24	11,68 $\pm$ 0,25	11,61 $\pm$ 0,28	11,54 $\pm$ 0,25	11,46 $\pm$ 0,19	11,51 $\pm$ 0,24

Продовження табл. 6.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид має бути не менше 0,6 мг	0,75±0,02	0,74±0,02	0,73±0,03	0,73±0,02	0,72±0,03	0,73±0,02	0,72±0,02	0,71±0,03
	Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол, має бути не менше 2,2 мг	2,52±0,07	2,51±0,08	2,49±0,09	2,50±0,07	2,49±0,09	2,51±0,06	2,49±0,08	2,48±0,08
	Вміст ефірної олії має бути не менше 10 мг	12,59±0,25	12,45±0,22	12,38±0,28	12,42±0,35	12,39±0,32	12,23±0,33	12,21±0,29	12,29±0,35
Маса вмісту контейнера, г	47,5-52,5 г	50,88±0,54	50,36±0,62	50,47±0,64	50,56±0,68	50,76±0,75	50,57±0,63	50,79±0,61	50,50±0,55

P = 0,95; n = 5

Таблиця 6.9

**Результати дослідження стабільності мазі «Фітолунг» у процесі зберігання при температурі $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$
(у пластиковому контейнері)**

Показник	Вимоги проєкту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Опис, запах	Мазь бежевого кольору, однорідної консистенції, з характерним запахом ефірних олій								
Ідентифікація (ТШХ)	Ефірна олія	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями фіолетового, коричневато-фіолетового та менш інтенсивного фіолетово-коричнюватого кольорів, що відповідає α -терпінеолу, терпінен-4-олу, цинеолу							
	Речовини поліфенольної будови	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями жовтуватого-коричневого, блакитного кольорів, що відповідають зонам рутину, хлорогенової кислоти, кофейної кислоти							
	Полісахариди	На хроматограмі випробовуваного розчину і розчину порівняння мають проявитися плями коричневого та зеленого кольорів, що відповідають зонам катехіну та фруктози							
pH	5,0–9,0	5,15 $\pm$ 0,11	5,16 $\pm$ 0,10	5,17 $\pm$ 0,12	5,15 $\pm$ 0,13	5,16 $\pm$ 0,11	5,14 $\pm$ 0,09	5,16 $\pm$ 0,13	5,17 $\pm$ 0,13
Мікробіологічна чис-тота	Число ТУМС не більше 10 КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Число ТАМС не більше 10 ² КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не має бути <i>S. aureus</i> в 1,0 г	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не
	Не має бути <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено	виявлено
Кількісне визначення (в 1,0 г мазі)	Вміст суми полісахаридів має бути не менше 10,0 мг	11,82 $\pm$ 0,21	11,76 $\pm$ 0,23	11,55 $\pm$ 0,24	11,68 $\pm$ 0,25	11,61 $\pm$ 0,28	11,54 $\pm$ 0,25	11,46 $\pm$ 0,19	11,51 $\pm$ 0,24

Продовження табл. 6.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид має бути не менше 0,6 мг	0,75±0,03	0,75±0,02	0,72±0,02	0,74±0,03	0,72±0,03	0,73±0,02	0,73±0,03	0,71±0,03
	Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол, має бути не менше 2,2 мг	2,51±0,08	2,51±0,07	2,50±0,08	2,49±0,06	2,48±0,07	2,46±0,07	2,45±0,07	2,46±0,06
	Вміст ефірної олії має бути не менше 10 мг	12,58±0,22	12,48±0,23	12,45±0,25	12,41±0,31	12,40±0,33	12,36±0,29	12,31±0,27	12,22±0,30
Маса вмісту контейнера, г	47,5-52,5 г	50,28±0,43	50,35±0,56	50,48±0,61	50,52±0,62	50,69±0,71	50,49±0,60	50,65±0,58	50,12±0,48

P = 0,95; n = 5

Як видно з результатів досліджень, протягом усього терміну зберігання (27 міс.) експериментальні зразки розробленої мазі відповідали початковому показнику і вимогам проекту МКЯ, що свідчило про їх стабільність.

За аналізом результатів досліджень, наведених у табл. 6.8, показник рН знаходився в межах від 5,15 до 5,19, сума полісахаридів має бути не менше 10 мг; сума фенольних сполук у перерахунку на гіперозид – не менше 0,6 мг, вміст танінів, у перерахунку на пірогалол – не менше 2,22 мг, вміст ефірної олії – не менше 10,0 мг в 1,0 г мазі; маса вмісту упаковки при пакуванні по 50,0 г – від 47,5 до 52,5 г.

За даними експериментальних досліджень, розроблена емульсійна мазь «Фітолунг» є стабільною при зберігання при кімнатній температурі.

6.2.2 Розробка специфікації та дослідження стабільності, умов і терміну зберігання ополіскувача порожнини рота «Фітогал»

Згідно вимог ДСТУ 4186: 2003 «Засоби гігієни ротової порожнини рідкі» ополіскувачі порожнини рота оцінюються за наступними показниками: зовнішній вигляд, запах, колір, смак, значення рН та мікробіологічні показники безпечності (для засобів, які містять менше 40 % етанолу) [21]. Ми визначали також основні БАР розробленого препарату (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Специфікація на ополіскувач порожнини рота під умовною назвою «Фітогал»

Показник	Результати оцінки якості ополіскувача, за ДСТУ 4186: 2003	
	Допустимі межі	Результат
1	2	3
Зовнішній вигляд	Однорідна однофазна або багатофазна рідина без сторонніх домішок. Допустима наявність незначного помутніння або осаду	Прозорий розчин з легкою опалесценцією
Запах	Повинен відповідати запаху виробу певної назви	Злегка відчутний запах чебрецю та лимона

1	2	3
Колір	Повинен відповідати кольору виробу певної назви	Брунатний
Смак	Приємний	Приємний, слабосолод-куватий
pH	4,5-8,5	$6,75 \pm 0,11$
Маса вмісту контейнера	97,0-103,0 г	$99,32 \pm 0,13$
Згідно з проєктом МКЯ		
Ідентифікація: <i>ефірної олії</i>	На хроматограмі виділяється зона синього кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах.	На хроматограмі виділяється зона синього кольору, що відповідає цинеолу.
<i>речовин полі-фенольної будови</i>	На хроматограмі виділяються зони блакитного та оранжевого кольорів, що відповідають зонам, вказаним у вимогах.	На хроматограмі виділяються зони блакитного та оранжевого кольорів, що відповідають зонам кофейної кислоти та гіперозиду.
<i>полісахариди</i>	На хроматограмі виділяються зони блакитного та оранжевого кольорів, що відповідають зонам, вказаним у вимогах	На хроматограмі виділяються зони темно-коричневого та світло-сірого кольорів, що відповідають зонам фруктози та глюкози
Кількісне визначення: <i>ефірної олії</i> (гравіметричним методом)	Вміст суми ефірної олії має бути не менше 300,0 мг.	305,94
<i>речовин флавоноїдної будови</i> (спектрофотометричним методом)	Вміст суми речовин флавоноїдної будови має бути не менше 45,0 мг.	45,97
<i>полісахаридів</i> (гравіметричним методом) у 100,0 мл препарату	Вміст полісахаридів має бути не менше 10,0 г	11,14

Результати досліджень показників якості ополіскувача порожнини рота, наведені в табл. 6.10, свідчать про його відповідність вимогам ДСТУ 4186: 2003 «Засоби гігієни ротової порожнини рідкі».

На підставі проведених досліджень нами було складено проєкт МКЯ на розроблений ополіскувач порожнини рота, якість якого регламентується за показниками: опис, ідентифікація, рН, однорідність, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ.

Далі ми провели дослідження стабільності, умов і терміну зберігання розробленого препарату, експериментальні зразки якого заклали на зберігання в контейнерах за температурного режиму $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Згідно з вимогами проєкту МКЯ, протягом першого року через кожні 3 місяці, протягом другого – через кожні пів року проводили фізико-хімічні дослідження (табл. 6.11-6.12).

Як видно з результатів досліджень (табл. 6.11 і 6.12), протягом усього терміну зберігання (27 міс.) експериментальні зразки розробленого ополіскувача порожнини рота відповідали початковому показнику і вимогам проєкту МКЯ, що свідчить про їх стабільність та дозволяє рекомендувати умови зберігання – температура не вище $25 ^\circ\text{C}$ протягом 24 міс.

Таблиця 6.11

Результати дослідження стабільності ополіскувача порожнини рота «Фітогал» у процесі зберігання за температури (25 ± 2) °С (у скляному контейнері)

Показник	Вимоги проєкту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зовнішній вигляд, запах, смак	Прозорий розчин брунатного кольору зі слабкими специфічними лимонно-чебрецевим запахом та солодкуватим присмаком. Можлива легка опалесценція								
Ідентифікація (ТШХ)	Ефірна олія	На хроматограмі випробовуваного розчину має проявитися пляма синього (цинеол) кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
	Флавоноїди	На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявитися плями блакитного (кофейна кислота) та оранжевого (гіперозид) кольорів на рівні відповідних плям такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
	Полісахариди	На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявитися плями темно-коричневого (фруктоза) та світло-сірого (глюкоза) кольорів на рівні відповідних плям такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
pH	4,50–8,50	6,75 ± 0,11	6,73 ± 0,12	6,71 ± 0,15	6,78 ± 0,13	6,70 ± 0,11	6,72 ± 0,16	6,71 ± 0,13	6,74 ± 0,12
Мікробіологічна чистота	Число ТУМС не більше 10 КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Число ТАМС не більше 10 ² КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не має бути <i>S. aureus</i> в 1,0 г	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	Не має бути <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Продовження табл 6.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кількісне визначення (у 100,0 мл препарату)	Вміст суми ефірної олії має бути не менше 300,0 мг	325,94 ± 6,43	321,92 ± 5,82	319,34 ± 7,03	317,64 ± 7,31	317,32 ± 6,43	318,35 ± 7,26	316,44 ± 8,15	317,94 ± 7,39
	Вміст суми речовин флавоноїдної будови має бути не менше 45,0 мг	49,97 ± 0,71	49,85 ± 0,82	49,17 ± 0,87	49,05 ± 0,79	49,25 ± 0,92	49,11 ± 0,88	48,89 ± 0,95	48,94 ± 0,91
	Вміст полісахаридів має бути не менше 10,0 г	11,14 ± 0,23	11,22 ± 0,32	11,08 ± 0,33	11,06 ± 0,28	10,93 ± 0,21	10,94 ± 0,31	10,86 ± 0,27	10,81 ± 0,33
Маса вмісту контейнера, г	97,0-103,0 г	99,65 ± 0,73	99,74 ± 0,82	99,76 ± 0,73	99,68 ± 0,91	99,80 ± 0,85	99,94 ± 0,87	99,77 ± 0,91	99,86 ± 0,85

P = 0,95; n = 5

Таблиця 6.12

**Результати дослідження стабільності ополіскувача порожнини рота «Фітогал» у процесі зберігання
за температури (25 ± 2) °С (у контейнері з пластику)**

Показник	Вимоги проекту МКЯ	Термін придатності, місяці							
		Початок	3	6	9	12	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зовнішній вигляд, запах, смак	Прозорий розчин брунатного кольору зі слабкими специфічними лимонно-чебрецевим запахом та солодкуватим присмаком. Можлива легка опалесценція								
Ідентифікація (ТШХ)	Ефірна олія	На хроматограмі випробовуваного розчину має проявитися пляма синього (цинеол) кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
	Флавоноїди	На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявитися плями блакитного (кофейна кислота) та оранжевого (гіперозид) кольорів на рівні відповідних плям такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
	Полісахариди	На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявитися плями темно-коричневого (фруктоза) та світло-сірого (глюкоза) кольорів на рівні відповідних плям такого самого кольору хроматограми розчину порівняння							
pH	4,50–8,50	6,72 ± 0,12	6,71 ± 0,11	6,71 ± 0,14	6,73 ± 0,11	6,75 ± 0,11	6,73 ± 0,14	6,72 ± 0,11	6,75 ± 0,13
Мікробіологічна чистота	Число ТУМС не більше 10 КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Число ТАМС не більше 10 ² КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Не має бути <i>S. aureus</i> в 1,0 г	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	Не має бути <i>Ps. aeruginosa</i> в 1,0 г	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Продовження табл 6.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кількісне визначення (у 100,0 мл препарату)	Вміст суми ефірної олії має бути не менше 300,0 мг	325,90 ± 6,51	321,94 ± 5,86	321,31 ± 6,93	320,77 ± 6,90	319,44 ± 6,50	317,39 ± 7,31	316,98 ± 7,91	317,87 ± 7,23
	Вміст суми речовин флавоноїдної будови має бути не менше 45,0 мг	49,87 ± 0,69	49,82 ± 0,77	49,63 ± 0,70	49,11 ± 0,82	49,18 ± 0,79	49,17 ± 0,83	49,03 ± 0,86	48,95 ± 0,76
	Вміст полісахаридів має бути не менше 10,0 г	11,14 ± 0,22	11,17 ± 0,28	11,10 ± 0,30	11,08 ± 0,25	10,95 ± 0,20	10,90 ± 0,29	10,88 ± 0,25	10,79 ± 0,31
Маса вмісту контейнера, г	97,0-103,0 г	99,71 ± 0,75	99,70 ± 0,78	99,79 ± 0,71	99,71 ± 0,88	99,95 ± 0,86	99,89 ± 0,81	99,81 ± 0,92	99,92 ± 0,81

P = 0,95; n = 5

Висновки до розділу 6

1. Результати дослідження зразків фітозасобів - мазі емульсійної та ополіскувача порожнини рота, які зберігали за температури 25 ± 2 °C упродовж 27 міс, за показником «мікробіологічна чистота» свідчать, що для кожного зразка загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не перебільшує 10^2 КУО / г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не перебільшує 10 КУО / г, не виявлено *P. aeruginosa* та *S. aureus* у 1,0 г, що відповідає вимогам ДФУ.

2. Контроль токсичності зразків розроблених фітозасобів шляхом біотестування на клітинах *P. caudatum* показав високі значення спостережуваних тест-параметрів – високі рухову активність клітин та швидкість їх розмноження, що свідчить про нетоксичність фітозасобів.

3. Згідно з вимогами нормативної документації, досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні показники якості розробленої мазі: опис, рН, однорідність, ідентифікація (ефірна олія, сума речовин поліфенольної природи, полісахариди), кількісне визначення (ефірна олія, сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, сума танінів у перерахунку на пірогалол, полісахариди), об'єм вмісту упаковки.

4. Досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні показники якості розробленого ополіскувача порожнини рота: опис, рН (5,5–7,5), однорідність, ідентифікація (ефірна олія, флавоноїди, полісахариди), кількісне визначення (ефірна олія, сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, полісахариди), об'єм вмісту упаковки (не менше 100,0 г).

5. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мазі емульсійної «Фітолунг» «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості мазі «Фітолунг»» та проєкт методів контролю якості на препарат (Додаток Е).

6. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення ополіскувача порожнини рота

«Фітогал» «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості ополіскувача порожнини рота «Фітогал»» та проєкт методів контролю якості на препарат (Додаток Е).

7. Досліджено стабільність розроблених препаратів – мазі емульсійної «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» у процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови їх зберігання – 24 місяці у пластикових та скляних контейнерах при температурі не вище 25 °С.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Інституту Мечникова*. 2022. № 4. С. 59-63. [https://doi.org/ 0.5281/zenodo.7436842](https://doi.org/0.5281/zenodo.7436842)

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

3. Мацюк О. Д., Ковальова Т. М., Вишневська Л. І. Дослідження з ідентифікації біологічно активних речовин у емульсійній мазі для лікування хейліту. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали III міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (24 березня 2023 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ. 2023. С. 267-268.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень уперше отримано в умовах аптеки багатокомпонентні рослинні екстракти (рідкий і густий) і проведено фармацевтичну розробку на їх основі оригінальних лікарських препаратів у формі емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота комплексної дії.

1. Проаналізовано та узагальнено дані наукових інформаційних джерел щодо сучасного стану захворюваності на хейліт та галітоз і їх фармакотерапію. Установлено, що враховуючи їх мультисимптомність та хронічний перебіг, а також присутність на вітчизняному фармацевтичному ринку, в основному, дієтичні продукти, отримані на основі лікарської рослинної сировини, актуальним є розроблення оригінальних лікарських препаратів на основі рослинних субстанцій.

2. Теоретично та експериментально, за допомогою мікробіологічного скринінгу, обґрунтовано фітокомпозицію для профілактики та лікування хейліту – лопуха великого корені : дуба кора : нагідок лікарських квітки 5 : 1 : 1,5 відповідно. Досліджено її фармакотехнологічні властивості, визначено оптимальні умови екстракції збору водою: температура 95–100 °С; метод триступеневої ремацерації; із загальним значенням DER 1 : 10. Опрацьовано технологічні параметри та розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол», на який розроблено специфікацію: опис, ідентифікація методом тонкошарової хроматографії (полісахариди (фруктоза, глюкоза)), ефірна олія, речовини флавоноїдної природи (кофейна, хлорогенова кислоти, рутин), дубильні речовини (катехін)), важкі метали, вологість (не більше 25 %), кількісне визначення (полісахариди, флавоноїди у перерахунку на гіперозид, таніни у перерахунку на пірогалол).

3. Досліджено органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні, мікробіологічні властивості експериментальних зразків мазі. Мікроскопічне

дослідження зразків мазі показало рівномірний розподіл частинок дисперсної фази в дисперсійному середовищі. Показана здатність мазі розріджуватися із збільшенням градієнта швидкості зсуву, що сприятиме рівномірному розподілу АФІ під час технологічного процесу та легкому нанесенню мазі на шкіру. Задовільну намащуваність підтверджено вивченням текстурних властивостей експериментальних зразків мазі (когезія, адгезія та пружність). Експериментально обґрунтовано мінімальну дієву концентрацію антимікробного консерванта натрію бензоату у кількості 0,1 %. За результатами проведених досліджень, розроблено склад емульсійної мазі для лікування хейліту, до складу якої входить вазелін 20 %, емульгатори гліцеролу моностеарат 5,5 %, полісорбат-80 3,5 %, гідроксіетилцелюлоза 3 %, фітокомплекс АФІ «Фітол» 7,5 %, натрію бензоату у кількості 0,1 %, ефірні олії чайного дерева 1,0 % і журавця рожевого 1,5 %, вода очищена – до 100 %.

4. Розроблено технологічний процес виготовлення емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» в умовах аптеки та промислового виробництва. Визначено критичні технологічні параметри отримання препарату. Проведено дослідження із валідації технологічного процесу в умовах аптеки розробленої мазі та отримано документальне підтвердження ефективного відтворення процесу її виготовлення.

5. Методом ТШХ досліджено якісний склад мазі та доведено наявність рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози, цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, катехіну. Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення БАР в складі мазі «Фітолунг»: полісахаридів (не менше 10 мг / г), суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид (не менше 0,6 мг / г), суми танінів, у перерахунку на пірогалол (не менше 2,20 мг / г) та ефірної олії (не менше 10,0 мг / г).

6. Теоретично та експериментально за допомогою мікробіологічного скринінгу, обґрунтовано фітокомпозицію із співвідношенням компонентів: лопуха корені : шавлії лікарської листя : оману високого кореневищ і коренів : хвоща польового стебел : нагідок лікарських квіток : подорожника великого

листя : цикорію дикого коренів 4,5 : 1,5 : 1,5 : 1 : 0,5 : 0,5 : 0,5 відповідно для ополіскувача порожнини рота, досліджено її фармакотехнологічні властивості та визначено оптимальні умови екстракції збору водою при температурі 100 °С у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5 методом бісмацерації.

7. Розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту рідкого з фітокомпозиції для ополіскувача порожнини рота та розроблено методики визначення основних БАР у його складі: методом тонкошарової хроматографії доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози; доведено кількісний вміст суми речовин флавоноїдної будови (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) – не менше 65,0 мг, суми полісахаридів – не менше 15,0 мг та суми ефірних олій – не менше 450,0 мг – в 100 мл екстракту.

8. На основі теоретичних та експериментальних досліджень, обґрунтовано склад оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії із дезодорувальним ефектом для застосування при галітозі (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, цикорію (1 : 5); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, калію сорбат, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована олія, вода очищена), розроблено раціональну технологію та принципову технологічну схему виробництва ополіскувача порожнини рота «Фітогал» та визначено критичні параметри цього процесу. Методом сальвадіагностики досліджено загальну тенденцію до покращення фізико-хімічних властивостей слини за низкою параметрів: підвищення кристалізованості, збереження первинної структури слини, тощо.

9. Запропоновано для ідентифікації БАР розробленого ополіскувача порожнини рота використовувати метод ТШХ та доведено наявність цинеолу, терпінен-4-олу, α -терпінеолу, рутину, хлорогенової та кофейної кислот, фруктози, глюкози. Розроблено методики кількісного вмісту суми речовин флавоноїдної будови (у перерахунку на гіперозид та ізокверцитрозид) методом абсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 425 нм – не менше 45,0 мг в

100 мл розчину; суми полісахаридів – не менше 10,0 г на 100,0 мл розчину та суми ефірних олій – не менше 300,0 мг в 100 мл розчину – гравіметричним методом.

10. Досліджено стабільність розроблених препаратів – мазі емульсійної «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» у процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови їх зберігання – 24 місяці у пластикових та скляних контейнерах при температурі не вище 25 °С. Контроль токсичності зразків розроблених фітозасобів шляхом біотестування на клітинах *P. caudatum* показав високі значення спостережуваних тест-параметрів - високі рухову активність клітин та швидкість їх розмноження, що свідчить про нетоксичність фітозасобів.

11. Розроблено проекти МКЯ і технологічних промислових регламентів на виробництво препаратів «Фітолунг» та «Фітогал». Розроблено технологічні інструкції на виробництво препаратів «Фітолунг» та «Фітогал» та апробовано їх в умовах аптеки № 6 «Леда» (м. Харків) та № 80 (м. Слов'янськ). Результати дисертаційних досліджень упроваджено в освітній процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агрегатор аптек, медичних препаратів, товарів для гігієни, здоров'я та краси. Режим доступу : <https://tabletki.ua/>
2. Ануфрієва С. В. Лісова скарбниця: довідник лікарських рослин [Текст] / Донецьк : ТОВ «Глорія Трейд». 2013. 244 с.
3. Бавикіна М. Л., Вишневіська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору солюбілізатора у разі розроблення вагінального гелю з олією розторопші плямистої. *Фармац. журн.* 2016. № 1. С. 33–39.
4. Бензель І. Л., Бензель Л. В. Одержання ліофілізованих фітокомплексів біологічно активних речовин трави герані болотної. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. II Міжнар. наук.-практ. інтерн.-конф. (м. Харків, 21-23 бер. 2016 р.). Х.: НФаУ. 2016. С. 42-43.
5. Бензель І. Л. Вивчення мікроелементного складу бадану товстолистого, скумпії звичайної та герані болотної. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. Львів. 2012. С. 32-36.
6. Богату С. І., Любченко О. А. Галітоз – лише стоматологічна проблема? *Вісник морської медицини*. 2020. № 4 (89). С. 127-135.
7. Богату С. І. Можливості фітотерапії в комплексному лікуванні галітозу. *Modern problems in science: Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference Prague, Czech Republic November 09–12. 2020*. Р. 521–525.
8. Богату С. І., Рожковський Я. В. Антиоксидантний вплив лецитин- та кверцетинвмісного фітогелів на тканини порожнини рота. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. IV Міжнар. наук.-практ. конф. (12-13 березня 2020 року) / у 2-х т. Х. : НФаУ. 2020. Т. 2. С. 142-144.
9. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / Волянський Ю. Л. та ін. Київ. 2004. 38 с.
10. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. Документація : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2015. К. 2015. 109 с.

11. Вишне夫ська Л. І., Постої В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1 (57). С. 4–10.
12. Вітенько Т. М. (2006). Інтенсифікація процесу при екстрагуванні валеріани шляхом попередньої кавітаційної обробки екстрагента. *Вісник Тернопільського державного технічного університету*. 2006. № 11(2). С. 177-182.
13. Влияние компонентной основы на адгезионные свойства геля с оксиметилурацилом / Г. В. Аюпова и др. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 6. С. 70–72.
14. Войцехівська О. В., Ситар О. В., Таран Н. Ю. Фенольні сполуки: різноманіття, біологічна активність, перспективи застосування. *Вісник Харківського національного аграрного університету Серія Біологія*. 2015, вип. 1 (34). С. 104–119.
15. Галкін О. Ю., Котов А. Г. Фармакогностичне вивчення та стандартизація коренів лопуху великого (*Arctium lappa* L.). *Український медичний альманах*. 2011. Том 14, № 1. С. 55–57.
16. Гараніна Т. С., Житанюк Л. В. Галітоз та можливості його корекції. *Буковинський медичний вісник*. 2012, 16.2 (62): 43-46.
17. Гладух Є. В., Грубник І. М., Кухтенко Г. П. Вплив солюбілізатора ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія на структурно-механічні властивості гелів карбополу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3(25). С. 288-295. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113552>
18. Гризодуб Д. В. Особенности проявления галитоза у стоматологических пациентов, пользующихся съёмными зубными протезами. *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. 2011. №2. С. 51-55.
19. Гудзь Н. І., Власенко І. О. Розроблення складу й технології лікувально-профілактичної зубної пасти з антимікробними і дезодоруючими властивостями. *Фармацевтичний журнал*. 2021, вип. 76, № 2. С. 36-47. DOI: 10.32352/0367-3057.2.21.04

20. Гументик Н. Я. Підвищення продуктивності цикорію та зменшення втрат коренеплодів при збиранні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. с.-г. наук: спец. 06.01.09 «Рослинництво». Київ. 2004. 20 с.

21. ДСТУ2472-2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення. Державний Стандарт України. Вид. офіц. (чинний від 2007-07-01). К.: Держстандарт України. 2006. 66 с.

22. Дерев'янка О. Р. Поширеність галітозу серед учнів школи. *Актуальні питання науково-практичної стоматології* : матер. з міжнар. стоматологічної конф. студентів та молодих вчених (20–22 квітня 2017 р., м. Ужгород). Ужгород. 2017. С. 144–146.

23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2 і 4. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2018 і 2020. 336 с., 600 с.

24. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / МОЗ України. К. 2020. Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>.

25. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: В. Є. Бліхар та ін. Київ, 2012. Вип. 4. 1159 с.

26. Джумабоев Д. Б., Каримов С. М. Диагностические аспекты галитометрического исследования стоматологических пациентов. *Вестник Авиценны*. 2013. № 4 (57). С. 130–135.

27. Донцова Д. А., Рябоконь Е. Н. Изучение гигиенической эффективности ополаскивателей полости рта. *Український медичний альманах*. 2013, Том 16, № 1 (додаток). С. 31-32.

28. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

29. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных,

используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС).

Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н. А. Ляпунова и др. Киев: Морион, 1999. С. 508–545.

30. Зузук Б.М. Зузук Л. Б. Ресурсознавство лікарських рослин. Вінниця: НОВА КНИГА. 2009. 144 с.

31. Засоби гігієни ротової порожнини рідкі. Загальні технічні умови. ДСТУ 4186: 2003 [Чинний від 2004–07–01]. К.: Держспоживстандарт України, 2004. 8 с.

32. Каськова Л. Ф., Батіг В. М., Абрамчук І. І. Стан ротової хвороби та профілактика стоматогічних захворювань у підлітків, які навчаються в різних закладах освіти за різними формами навчання. *Буковинський мед. вісн.* 2017. Т. 21, № 2 (82). С. 137–143.

33. Караковська Н. Є., Щокіна К. Г., Дроговоз С. М. Дослідження андрогенної активності екстрактів листя і кореня лопуха великого. *Український біофармацевтичний журнал.* 2012. № 4(21). С. 40-43.

34. Компендіум 2021 — лікарські препарати / За ред. В. М. Коваленка К.: МОРІОН. 2021. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>

35. Копельян Н. М., Копельян В. Є. Вплив стану гігієни порожнини рота на перебіг генералізованого пародонтиту *Український медичний альманах.* 2013, Том 16, № 1 (додаток). С. 117-118.

36. Кордон Т. І. Використання одноклітинних водоростей як індикаторних тест-систем для визначення цитотоксичності. *Науковий вісник Ужгородського університету*: Серія: Біологія. Ужгород: Вид-во УжНУ «Говерла», 2012. Вип. 32. С. 172–175.

37. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4. 4765:2007. [Чинний від 2009-01-01]. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 7 с. (Національний стандарт України).

38. Лисак А. О., Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Використання екстрактів з лікарської рослинної сировини у фармації. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. IV Міжн. науково-практичної

інтернет-конференції (26-27 листопада 2020 р., м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 168.

39. Лікарські засоби. Випробування стабільності : настанова 42–3.3:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.

40. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : настанова 42–3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.

41. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанова 42–3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.

42. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : настанова 42–01–2003 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ: Моріон, 2003. 42 с.

43. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.

44. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Документація : настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.2: 2011 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2011. 26 с.

45. Лісецька І., Рожко М. Стан гігієни ротової порожнини й рівень санітарно-гігієнічних знань в осіб підліткового та юнацького віку, які палять. *Терапевтика*. 2022. № 2(4). С. 28–32.

46. Левицкий А. П. Лечебно-профилактические зубные эликсиры. Одесса : КП ОГТ. 2010. 258 с.

47. Маркетплейс аптечної мережі «Аптека 911. ua». Режим доступу: <https://apтека911.ua/>

48. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання екстракту лопуха великого у розробці препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (10 верес. 2021), Харків НФаУ, 2021. С. 132–133.

49. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання рослинних екстрактів у терапії різних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної*

науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження : матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 132.

50. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Обґрунтування складу екстемпоральної мазі для лікування хейліту. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (12-13 жовт. 2021 р.), м. Рівне. 2021. С. 229-230.

51. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Отримання екстракту рідкого з лопуха великого коренів сухих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р.). Х. : НФаУ. 2022. С. 408-409.

52. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність отримання фітосубстанцій з лопуха великого для розроблення лікарських препаратів на їх основі. *Хімія природних сполук* : матер. VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 жовт. 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 56-57.

53. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Загальний огляд екстрактів лікарських та аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31-40. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27064>

54. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2023.i2.13977>

55. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

56. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого в сучасній медицині та аналіз фармацевтичного

ринку препаратів на його основі. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2(58). С. 44–54.

57. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність розробки екстрактів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матер. збірки наукових праць. Випуск 6 (7-8 листоп. 2019 р., м. Харків). Х. : НФаУ. 2019 С. 318.

58. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Розповсюдженість галітозу та можливості фітотерапії у його комплексному лікуванні *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. IX Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.,). Х. : НФаУ, 2021. С. 161–164.

59. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Технологічні прийоми у розробленні ополіскувача порожнини рота. «*Сучасні досягнення фармацевтичної технології*», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича : матер. X Міжнар. наук.-практ. конф. (10-11 трав. 2023. Х. : НФаУ. 2023. С. 178.

60. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Щодо розробки складу багатоаспектної мазі для лікування ангуліту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (5 листоп. 2021 р., НФаУ, м. Харків). Х. : НФаУ. 2021. С. 77.

61. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

62. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

63. Мацюк О. Д., Ковальова Т. М., Вишневська Л. І. Дослідження з ідентифікації біологічно активних речовин у емульсійній мазі для лікування хейліту. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (24 березня 2023 р., м. Харків). – Електрон. дані. Х. : НФаУ. 2023. С. 267-268.

64. Мацюк О. Д., Сорока А., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі мазі для лікування ангуліту. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матер. VI Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (11-12 листоп. 2021 р., м. Харків). Х. : Вид-во НФаУ. 2021. С. 397-398.
65. Мохамад Махмуд Асааф, Щокіна К. Г., Дроговоз С. М. Експериментальне вивчення впливу густих екстрактів лопуха великого на протікання модельного гепатиту у щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 4(21). С. 44–48.
66. Назарян Р. С., Кривенко Л. С. Улучшение показателей клинической эффективности мероприятий профессиональной гигиены полости рта. *Український медичний альманах*. 2013, Том 16, № 1 (додаток). С. 77-78.
67. Опрошанська Т. В. Вивчення елементного складу настоянок кореня та листя лопуха великого. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наукових праць. Київ; Луганськ, 2013. Вип. 2 (109). С. 232–235.
68. Опрошанська Т. В. Вивчення антимікробної активності настоянок кореня та листя лопуха великого. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. пр. 2013. Вип. 3. С. 258–262.
69. Опрошанська Т. В. Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого. *Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики*. 2014. N 3. С. 67–71.
70. Оцінка якості екстрактів з нетрадиційної рослинної сировини / К. Науменко та ін. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*. 2015. № 4/10 (76). С. 49–54.
71. Пилипенко Д. М., Ракітянська М. А., Комаров А. І. Обґрунтування використання біотехнологічної тест-системи на основі *Paramecium caudatum* для контролю токсичності та антиоксидантних властивостей. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ» Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія*. 2020, № 1. С. 38–46. doi: 10.20998/2079-0821.2020.01.08

72. Перспективи дослідження кристалогенезу ротової рідини в доказовій ортодонтії / Мінцер О. П. та ін. *Медична інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 38-41. <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2011.4.1>
73. Петрушанко Т. О., Іленко Н. В., Іленко Н. М. Клінічні та інформаційні аспекти галітозу у майбутніх лікарів і можливості його корекції. *Соврем. стоматология*. 2009. № 3. С. 79–82.
74. Подолянчук В. Екстрагування рослинної сировини різними способами та математичний опис процесу. *Природничі та гуманітарні науки. Актуальні питання* : матер. II Міжнар. студ. наук.-техн. конф. 2019. С. 17-18.
75. Проявление галитоза при соматических заболеваниях / Бахмутов Д. Н. и др. *Стоматология*. 2012. № 3. С. 24-27.
76. Степченко Л. М., Крива О. А., Чумак В. О. М. Рівень безпечності Гуміліду, визначений біотестуванням на інфузоріях. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 2020. № 7(4), С. 210–214. doi: 10.32819/2019.74037
77. 100 самых популярных лечебных растений / сост. : В. Рыжская. Донецк: Мультипресс. 2010. 287 с.
78. Сучасна фітотерапія. Навч. посібник / Гарна С. В. та ін. Харків, вид-во «Друкарня Мадрид». 2016. 576 с.
79. Сучасний погляд на застосування ополіскувачів для ротової порожнини / Манащук Н. В. та ін. *Клінічна стоматологія*. 2019. № 2. С. 11-18. DOI 10.11603/2311-9624.2019.2.10158.
80. Удод О. А., Глівінська А. О. Потенціометричні показники в пацієнтів із незнімними ортопедичними конструкціями та інтраоральним галітозом. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 17–20.
81. Уход при заболеваниях красной каймы губ / З. Р. Хисматуллина и др. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17(2):81-86. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817281-86>
82. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : монография / И. М. Перцев [и др.]. Х. :НФаУ ; Золотые страницы. 2003. 288 с.

83. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>
84. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. Вид. 2-ге, перероб. та доп. Вінниця : Нова Книга, 2007. 641 с.
85. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Вивчення антиоксидантних властивостей дерматокосметичних засобів з рослинними субстанціями на біологічній моделі *Paramecium caudatum*. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 2(55), С. 22–25. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.165>
86. Цубер В. Ю., Тарасенко К. В., Омельченко О. Є. Салівадігностика – об’єктивний метод оцінки психоемоційного напруження у людини. *Український медичний альманах*. 2013, Том 16, № 1 (додаток). С. 99-101.
87. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 2(71). С. 111–115.
88. Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Мегалінський В. А. Дослідження з вибору коригентів смаку фітосиропу гепатотропної дії. *Вісник фармації*. 2016. № 4(88). С. 43–45.
89. Вплив густих екстрактів лопуха великого на розвиток модельної гіперплазії передстатевої залози у щурів / Щокіна К. Г. та ін. *Клінічна фармація*. 2017. Том 2. № 3. С. 41-45.
90. Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenansensis* Rehder / Sakagami H. et al. *In Vivo*. 2016. N 2. P. 107–111.
91. Antioxidant and chemical properties of *Inula helenium* root extracts / I. Spiridon et al. *Cent. Eur. J. Chem.* 11(10). 2013. 1699-1709 DOI: 10.2478/s11532-013-0295-3
92. Antitubercular activity of *Arctium lappa* and *Tussilago farfara* extracts and constituents / Zhao Jinlian et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014. 155.1: 796-800.

93. Ardiana D. The Role Of Tea Tree Oil as A Skin Antimicrobial : A Literature Study. *Medical and Health Science Journal*. 2021. 5 (1), 26–33. <https://doi.org/10.33086/mhsj.v5i1.1921>
94. Arowojulo M. O., Dosumu E. B. Halitosis (Fetor oris) in patients seen at the periodontology clinic of the University College Hospital, Ibadan – A subjective evaluation. *Niger Postgrad. Med. J.* 2014. Vol. 11, № 3. P. 221-224.
95. Aylikci B. U., Colak H. Halitosis: From diagnosis to management. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2013. Vol. 4, N 1. P. 14–23.
96. Awano S., Koshimune S., Karihara E. The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *J. Dent.* 2012. Vol. 32, N 74. P. 555-559.
97. Baehni P.C., Guggenheim B. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2010. N 7 (3). P. 259-277.
98. Bernie K. M. The causes and management of oral malodor. *Dent. Today*. 2012. Vol. 21, N 2. P. 92-97.
99. Biological Activities and Chemical Profile of *Gentiana asclepiadea* and *Inula helenium* Ethanolic Extracts / V. Buza et al. *Molecules*. 2022 Jun; 27(11): 3560. doi: 10.3390/molecules27113560
100. Bicak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.* 2018. N 12. P. 322–330.
101. Biotreatment of wastewater using aquatic invertebrates, *Daphnia magna* and *Paramecium caudatum* / K. J. Shiny et al. *Bioresource Technology*. 2005. V. 96, № 1. P. 55-58.
102. Bollen C. M., Rompen E. H., Demanez J. P. Halitosis: a multidisciplinary problem. *Rev Med Liege*. 2013. Vol. 54, N 1. P. 32-36.
103. Bollen C. M., Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J. Oral Sci.* 2012. Vol. 4(2):55-63.
104. Clinical and pathogenetic aspects of various forms of cheilitis / I. M. Rabinovich et al. *Stomatologiya*. 2016;95(1):67-72. <https://doi.org/10.17116/stomat201695167-72>.

105. Chemical Profiling and Biological Activities of Pelargonium graveolens Essential Oils at Three Different Phenological Stages / Al-Mijalli S. H. et al. *Plants*. 2022, 11, 2226. <https://doi.org/10.3390/plants11172226>.

106. Combined effects of food resources and exposure to ammonium nitrogen on population growth performance in the bacterivorous ciliate *Paramecium caudatum* / J. Yang et al. *European J. of protistology*. 2019. vol. 71. 125631. doi: 10.1016/j.ejop.2019.125631

107. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification / Lugović-Mihić L et al. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2020 Jun;29(2):67-72. doi: 10.20471/acc.2018.57.02.16. PMID: 32566953.

108. Debaty B., Rompen E. Origin and treatment of bad breath. *Rev. Med. Liege*. 2012. Vol. 57, № 5. P. 324-329.

109. Determination of antimicrobial activity of extracts of *Calendula officinalis* flowers / Afanasyeva P. V. et al. *Pharmacy & Pharmacology*. 2016. № 4(2(15)). P. 60-70 [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-60-70](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-60-70)

110. Determination of biologically active substances in taproot of common chicory (*Cichorium intybus* L.) / P. Denev et al. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*, Vol. XVIII, 2014. P. 124-129.

111. Development of Water-In-Oil Emulsions as Delivery Vehicles and Testing with a Natural Antimicrobial Extract / Colucci G. et al. *Molecules*. 2020. 25 (9), 2105. doi:10.3390/molecules25092105

112. Ecotoxicity assessment using ciliate cells in millifluidic droplets / Illing R. et al. *Biomicrofluidics*. 2016 Mar; 10(2): 024115. doi: 10.1063/1.4944869

113. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / Lee D.-S. et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. N 18 (13). P. 1143. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>

114. Effects of the medicinal plants *Curcuma zedoaria* and *Camellia sinensis* on halitosis control / Farina V. H. et al. *Braz. oral res*. 2012. Vol. 26. P. 523-529.

115. Efficacy of chlorhexidine, hydrogen peroxide and tulsi extract mouthwash in reducing halitosis using spectrophotometric analysis: A randomized controlled trial / Sharma K. et al. *J. Clin. Experim. Dentistry*. 2019. N 11 (5). P. e457–e463. <https://doi.org/10.4317/jced.55523>
116. European Pharmacopoeia 8.0, vol. 1. Strasbourg: Council of Europe. 2014. P. 1380.
117. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 4(44). P. 19-27.
118. Oral malodor reduction by a combination of chemotherapeutical and mechanical treatments / S. Farrell et al. *Clin. Oral Investig*. 2006. Vol. 10, N 2. P. 157–163.
119. Felix D. H. Luker J., Scully C. Oral medicine: Halitosis. *Dent. Update*. 2013. Vol. 40, N 1. P. 68–70.
120. Figueiredo L.C. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease. *J. Periodontol*. 2012. Vol. 73, N 11. P. 1338-1342. 14.
121. Formulation and Evaluation of Herbal Face Cream. Research / Valarmathi S. et al. *J. Pharm. and Tech*. 2020; 13(1):216-218. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00043.8
122. Fukamachi H., Okano S. High production of methyl mercaptan by L-methionine-alpha-deaminogamma-mercaptomethane lyase from *Treponema denticola*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012. Vol. 27, N 1. P. 127- 131.
123. Ghosh P., Raney S. G., Luke M. C. How Does the Food and Drug Administration Approve Topical Generic Drugs Applied to the Skin? *Dermatol Clin*. 2022 Jul;40(3):279-287. doi: 10.1016/j.det.2022.02.003
124. Gonçalves G. M., Bottaro M., Nilson A. C. Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2011. N 32. P. 375–380.
125. Greenman J., Duffield J. Study on the organoleptic intensity scale for measuring oral malodor. *J. Dent. Res*. 2010. Vol. 83, N 1. P. 81-85.

126. Guna Gowher. Therapeutic value of *Arctium Lappa* Linn. – A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019. P. 53-59. 10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33870. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33870
127. Halitosis – A Social Malady / Meena Anand Kukkamalla et al. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. Vol. 13, Issue 5 Ver. III. (May. 2014). Pp. 55-61.
128. Halitosis – An overview: Part-I – Classification, etiology, and pathophysiology of halitosis / G. S. Madhushankari et al. *J. Pharm Bioallied Sci*. 2015. Vol.7 (Suppl. 2). P. S339-S343. doi:10.4103/0975-7406.163441
129. Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management / Kapoor U. et al. *Eur J Dent*. 2016 Apr-Jun;10(2):292-300. doi: 10.4103/1305-7456.178294. PMID: 27095913; PMCID: PMC4813452.
130. Howa J.W. The breath and the diseases which give it a fetid odor. 4-th Ed. - New York. 2012.
131. In vitro evaluation of the antibacterial activity of *Arctium lappa* as a phytotherapeutic agent used in intracanal dressings. / M. Gentil et al. *Phytother Res*. 2006. Vol. 20, №3. P.184-186.
132. Khaira N. Production of volatile sulphur compounds in diseased periodontal pockets in significantly increased in smokers. *Oral Dis*. 2010. Vol. 6, N 6. P. 371-375.
133. Kleinberg I. Bad breath: Research perspectives. Tel Aviv, 2012. 39 p.
134. Kleinberg I. G. Westbay Salivary and metabolic factors in oral malodor formation. *J. Periodontol*. 2010. Vol. 63, N 9. P. 768-775.
135. Liu Y., Huang H.Y., Wang S.L. The study of the relationship of malodor and microbial composition of interdental and subgingival plaques in periodontitis patients. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 22, N 6. P. 466-470.
136. Matsiuk K. Prospects of use of extracts as a medicine in the pharmacy. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации* : матер. Междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов (Южно-Казахстанская медицинская академия, 10-11 декабря 2020 г.), г. Шимкент Республика Казахстан. С. 179.

137. Matsiuk K., Vyshnevskaya L., Buhai A. Extracts as a component of medicinal products. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conf., December 1–21, 2020, Kutaisi, Georgia. P. 69.

138. Matsiuk K., Vyshnevskaya L. Research on the development of emulsion ointment for the treatment of cheilitis. *Proceeding of the International Topkapi Congress*. Turkey: March 15-1, 2023. ISBN: 978-625-367-016-0. P. 280. (Доповідь)

139. Mayne R., Whiting J., Adamatzky A. Toxicity and Applications of Internalised Magnetite Nanoparticles Within Live *Paramecium caudatum* Cells. *BioNanoScience*. 2018. V. 8, № 1. P. 90–94.

140. May H. Mohammad Study the effect of cold and hot water extracts of parsley plant *Petroselinum crispum* on the growth of some enterobacteriaceae. *Journal of Al-Nahrain university*. 2014. V.17, N 1. P. 148-154.

141. McClements D. J., Jafari S. M. Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review. *Adv in Colloid and Interface Science*. 2018, Vol. 251. Pp. 55-79. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.001>

142. Medicinal and Aromatic Plants Used in Traditional Treatment of the Oral Pathology: The Ethnobotanical Survey in the Economic Capital Casablanca, Morocco (North Africa) / S. Zougagh et al. *Nat Prod Bioprospect*. 2019. Vol. 9(1). P. 35-48.

143. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: active constituents and modes of actions / J. Singh et al. *Open Med. Chem. J*. 2011. Vol. 5, N 2. P. 70–77.

144. Melike Demirbolat G., Demirel A. The role of ointment base on stability of dexketoprofen trometamol in ointments. *J. Res. Pharm*. 2021; 25(5): 681-688. <http://dx.doi.org/10.29228/jrp.59>

145. Miyazaki H., Sakao S., Katoh Y. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J. Periodontol*. 2010. Vol. 66. P. 679-684.

146. Mogilnicka I., Bogucki P., Ufnal M. Microbiota and Malodor – Etiology and Management. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. V. 21 (8) P. 2886. <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>

147. Morales D. Oak trees (*Quercus* spp.) as a source of extracts with biological activities: A narrative review. *Trends Food Sci. Technol.* 2021, 109, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.029>

148. Oral malodor reduction by a palatal mucosoadhesive tablet containing herbal formulation / N. Stereret al. *Journal of Dentistry*. 2008. Vol. 36 (7). P. 535-539.

149. Park E. C., Song K. W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations: steady shear flow behavior. *Pharmaceutical research archives*. 2010. Vol. 33, № 1. P. 141–150. DOI: 10.1007/s12272-010-2236-4

150. Phytochemical Composition and Antimicrobial Properties of Burdock (*Arctium lappa* L.) Roots Extracts / N. Petkova et al. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022, Volume 12, Issue 3. P. 2826-2842.

151. Population Genetics of Paramecium Mitochondrial Genomes: Recombination, Mutation Spectrum, and Efficacy of Selection / P. Johri et al. *Genome biology and evolution*. 2019. V. 11, № 5. P. 1398–1416.

152. Potential antibacterial and anti-halitosis activity of medicinal plants against oral bacteria / D. J. Veloso et al. *Arch Oral Biol*. 2020. Vol. 110. P. 104585.

153. Preethanath R. S., Ibraheem W. I., Anil A. Oral Diseases. Chapter Pathogenesis of Gingivitis. *Intech. Open*. 2020. 19 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>

154. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research / Du M. et al. *BMC Oral Health*. 2016. N 19. P. 734–744. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>

155. Reiss M. Bad breath-etiological, diagnostic and therapeutic problems. *Wien Med Wochenschr*. 2012. Vol. 150, N 5. P. 98-100.

156. Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients / P. Sopapornamorn et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2010. Vol. 103. P. 655-660.

157. Rheology-based substantiation of a gel-former choice for vaginal gel / T. G. Yarnykh et al. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2018. Vol. 10 (11). P. 2825-2828. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18553>
158. Romeo U., Rocchetti F., Montori A. Criticisms and Controversies in the Diagnosis of Cheilitis. *Proceedings.* 2019, 35, 8; doi:10.3390/proceedings2019035008
159. Rosenberg M. Bad breath and periodontal disease: how related are they? *Journal of Clinical Periodontology.* 2012. N 33. P. 29-30.
160. Rosenberg M. The science of bad breath. *Science American.* 2009. Vol. 286, N 4. P. 58-63.
161. Schwabe W. *Pharmacopoea homoeopathica polyglottica.* German. 1872. 251 p.
162. Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors / Milanesi F. C. et al. *Brazilian Oral Res.* 2016. N 30 (1). P. 71. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>
163. Senpuku H. Relationship between volatile sulphide compounds concentration and oral bacteria species detection in the elderly. *Int. Dent. J.* 2011. Vol. 54, N 3. P. 149-153.
164. Shimura M. Correlation between measurements using a new halitosis monitor and organoleptic assessment. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 68. P. 1182-1185.
165. Sterer N., Rubinstein Y. Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence international.* 2012. N 8, Vol. 37. P. 653-658.
166. Strus O., Polovko N., Yezerska O. Justification of technological parameters of the cream production with sapropel extract. *Pharmacia.* 201966(1): 19-25. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35022>
167. Study of Concentrated Emulsions' Structural-Mechanical Properties Dependence From the Type and Concentration of Surfactant / H. P. Kukhtenko et al. *Chemical Senses.* 2018. Vol. 43, Iss. 9 (2). P. 949-962

168. Su Shan, Michael Wink. Natural lignans from *Arctium lappa* as antiaging agents in *Caenorhabditis elegans*. *Phytochemistry*. 117 (2015): 340-350.
169. The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components / Maslii Y. et al. *Molecules*. 2020;25(21):5018. <https://doi.org/10.3390/molecules25215018>
170. The In Vitro-In Vivo Safety Confirmation of PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a Surfactant for Oral Nanoemulsion Formulation / H. Rachmawati et al. *Sci. Pharm.* 2017. N 85. P. 18.
171. The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. / Y. Zuikina et al. *Farmacia*. 2021, 69, 1073–1079.
172. The Japanese Pharmacopoeia 17th Edition; 2016.
173. Therapeutic effect of *Arctium lappa* in *Schistosoma haematobium* associated kidney disturbance: biochemical and molecular effects / Koriem Khaled M. M. et al. *Journal of Parasitic Diseases*. 2016. 40.4: 1246-1254.
174. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis / Hampelska K. et al. *J. Clin. Med.* 2020. V. 9 (8). P. 2484. <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>
175. The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition / A. Vali et al. *Int. Dental J.* 2015. N 65 (3). P. 120–126. <https://doi.org/10.1111/idj.12153>
176. Thomson K. S., Thomson G. K., Biehle J. Novel Topical Combination Ointment with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Superbugs, Yeasts, and Dermatophytic Fungi. *Current Therapeutic Research*. 2016. Vol. 83. P. 8–12. DOI: 10.1016/j.curtheres.2016.07.001
177. Tonzetich J., Ng S. K. Reduction of malodor by oral cleansing procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2012. Vol. 42. P. 172-181.
178. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 48. P. 13-20.

179. Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development / Roberts M. S. et al. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Oct;177:113929. doi: 10.1016/j.addr.2021.113929. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403750.
180. Using the Protozoan *Paramecium caudatum* as a Vehicle for Food-borne Infections in Zebrafish Larvae / E. Flores et al. *Journal of Visualized Experiments.* 2019. V. 143. e58949. doi:10.3791/58949
181. United States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville, 2000. 2569 p.
182. Washio J., Sato T. Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue bio-film and their relationship with oral malodor. *J. Med. Microbiol.* 2011. Vol. 54, N 9. P. 890.
183. Weesner B.W. Curing halitosis: the sweet smell of success. *J. Tenn Dent Assoc.* 2011. Vol. 83, N 4. P. 20-24.
184. Wu J. Halitosis: prevalence, risk factors, sources, measurement and treatment – a review of the literature / J. Wu et al. *Aust Dent J.* 2020. Vol. 65(1). P. 4–11.
185. Yegaki K., Coil J. M. Genuine halitosis, pseudo-halitosis and halitophobia: classification, diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Dent.* 2012. N 21. P. 880-885. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.6.8>
186. Zülal Çoban, Işıl Sönmez. Halitosis: a review of current literature. *Meandros Med Dent J.* 2017; 18:164-70.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Список публікацій здобувача

1. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (2023). №4(44). P. 19-27 (*Skopus*) (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті)
2. Мацюк О., Вишневська Л., Бугай А. Наукове обґрунтування застосування лопуха великого в сучасній медицині та аналіз фармацевтичного ринку препаратів на його основі. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2(58). С. 44-54. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12178> (Особистий внесок: пошук та аналіз отриманих даних, узагальнення даних, написання статті)
3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Загальний огляд екстрактів лікарських та аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31-40. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27064> (Особистий внесок: пошук та аналіз отриманих даних, узагальнення даних, написання статті)
4. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842 (Особистий внесок: участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті)
5. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109> (Особистий внесок: узагальнення даних наукових джерел, участь в експериментальних дослідженнях, узагальнення даних, написання статті)

6. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 2. С. 80-88. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті)
7. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245> (Особистий внесок: експериментальні дослідження, узагальнення даних, написання статті)
8. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Розповсюдженість галітозу та можливості фітотерапії у його комплексному лікуванні *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. IX Міжнар. наук.–практ. internet-конф., присвяченої 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (м. Харків, 11-12 листоп. 2021). Х. : НФаУ, 2021. С. 161–164.
9. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність розробки екстрактів з лікарської рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: матер. збірки наук. праць. Вип. 6 (м. Харків, 7-8 листоп. 2019). Х. : Вид-во НФаУ, 2019 С. 318.
10. Лисак А. О., Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Використання екстрактів з лікарської рослинної сировини у фармації. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матер. IV Міжн. Наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 26-27 листоп. 2020). Х. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 168.
11. Matsiuk K. Prospects of use of extracts as a medicine in the pharmacy. *Перспективы развития биологии, медицины и фармации*: матер. Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов (г. Шимкент, 10-11 дек. 2020). С. 179.
12. Matsiuk K., Vyshnevskaya L., Buhai A. Extracts as a component of medicinal products. *Modern Pharmacy – Science and Practice* : II International Scientific-Practical Internet-Conference, December 1–21, 2020, Kutaisi, Georgia. P. 69.

13. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання екстракту лопуха великого у розробці препаратів екстемпорального виготовлення. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 верес. 2021). Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 132–133.

14. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Обґрунтування складу екстемпоральної мазі для лікування хейліту. *Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи*: матер. Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Рівне, 12-13 жовт. 2021), м. Рівне, 2021. С. 229-230.

15. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Щодо розробки складу багатоаспектної мазі для лікування ангуліту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. IX Міжнар. наук.-практ. internet-конф. (м. Харків, 5 листоп. 2021). Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 77.

16. Мацюк О. Д., Сорока А., Вишневська Л. І. Перспектива розробки лікарського засобу у формі мазі для лікування ангуліту. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VI Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 11-12 листоп. 2021). Х. : Вид-во НФаУ, 2021. С. 397-398.

17. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Отримання екстракту рідкого з лопуха великого коренів сухих. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. VII Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листоп. 2022). Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 408-409.

18. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Перспективність отримання фітосубстанцій з лопуха великого для розроблення лікарських препаратів на їх основі. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль, 27-28 жовт. 2022). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 56-57.

19. Matsiuk K., Vyshnevskaya L. Research on the development of emulsion ointment for the treatment of cheilitis. *Proceeding of the International Topkapı Congress*. Turkey: March 15-1, 2023. ISBN: 978-625-367-016-0. P. 280. (Доповідь)

20. Мацюк О. Д., Ковальова Т. М., Вишневська Л. І. Дослідження з ідентифікації біологічно активних речовин у емульсійній мазі для лікування хейліту. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матер. III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 24 бер. 2023). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2023. С. 267-268.

21. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Актуальність використання рослинних екстрактів у терапії різних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матер. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квітня 2023). Х. : Вид-во НФаУ, 2023. С. 132.

22. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Технологічні прийоми у розробленні ополіскувача порожнини рота. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича: матер. X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10-11 травн. 2023). Х. : Вид-во НФаУ, 2023. С. 178.

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез).
2. IV Міжнародна науково–практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2020 р., форма участі – публікація тез).
3. Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шимкент 2020 г., форма участі – публікація тез).
4. II International Scientific-Practical Internet-Conference «Modern Pharmacy – Science and Practice» (Kutaisi, 2020, форма участі – публікація тез).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні напрями досліджень в науковій та освітній діяльності: проблеми та перспективи» (Рівне, 2021 р., форма участі – публікація тез).
7. IX Міжнародна науково–практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 45-річчю кафедри аптечної технології ліків (Харків, 2021 р., форма участі – публікація наукової статті).
8. IX Міжнародна науково-практична internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).
9. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» Харків, 2021 р., форма участі – публікація тез).

10. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2022 р., форма участі – публікація тез).

11. VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2022 р., форма участі – публікація тез).

12. Proceeding of the International Topkapı Congress (Turkey: March 15-1, 2023 р., форма участі – доповідь).

13. III Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез).

14. V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез).

15. X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», присвячена 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Євгенія Володимировича (Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б

Проект

«ЗАТВЕРДЖЕНО»Проректор з науково-
педагогічної роботи НФаУ
проф. Анна ВЛАДИМИРОВА

«30» серпня 2023 р.



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**Фітолунг, мазь**

Мазь емульсійна комплексної дії для застосування при хейліті

Додаток В

Проект

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з науково-технологічної роботи НФаУ
проф. Олена ВЛАДИМИРОВА

« 30 » серпня 2023 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**Фітогал, ополіскувач порожнини рота**

Ополіскувач порожнини рота комплексної дії для застосування при галітозі

Додаток Г

Проект

Екз. №

Для службового користування

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****УЗГОДЖЕНО**Проектом з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

«31» серпня 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**НА ВИРОБНИЦТВО****ПРЕПАРАТУ «Фітолунг, мазь»**

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до «_____» _____ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

 Л. І. Вишневіська

Аспірантка

 О. Д. Мацюк

Харків – 2023

Додаток Д

Проект

Екз. №

Для службового користування

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****УЗГОДЖЕНО**Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Ганна ВЛАДИМИРОВА

« 31 » серпня 2023 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ВИРОБНИЦТВО****ПРЕПАРАТУ «Фітогал, ополіскувач порожнини рота»**

ТР _____

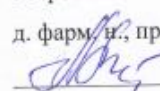
Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво рідких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до « _____ » _____ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

 Л. І. Вишневська

Аспірантка

 О. Д. Мащук

Харків – 2023

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувачка аптеки № 80

Н. І. Штучна

«10» січня 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

на виготовлення емульсійної мазі «Фітолунг» для нашкірного
застосування

Термін дії до 10 грудня 2027 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 80
Мацюк О. Д.	Вишневська Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 05.01.23	Дата: 05.01.23	Дата: 10.01.23

Продовження дод. Е

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідувачка аптеки № 6
 ТОВ ЛЕДА
 А. Ю. Несвітайло
 «17» 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
на виготовлення емульсійної мазі «Фітолунг» для нашкірного
застосування

Термін дії до 10 січня 2027 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ Леда
Мацюк О. Д.	Вишневська Л. І.	А. Ю. Несвітайло
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 12.01.23	Дата: 12.01.23	Дата: 17.01.23

Додаток Ж



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Завідувачка аптеки № 80
Н. І. Штучна
«10» січня 2023 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
на виготовлення ополіскувача порожнини рота «Фітогал»

Термін дії до 10 січня 2027 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 80
Мацюк О. Д.	Вишневська Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 05.01.23	Дата: 05.01.23	Дата: 10.01.23

Продовження дод. Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідувачка аптеки № 6
 ТОВ ЛЕДА
 А. Ю. Несвітайло
 «17» січня 2023 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
на виготовлення ополіскувача порожнини рота «Фітогал»

Термін дії до 17 січня 2027 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Аспірантка кафедри аптечної технології ліків	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ ЛЕДА
Мацюк О. Д.	Вишневська Л. І.	А. Ю. Несвітайло
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 12.01.23	Дата: 12.01.23	Дата: 17.01.23



Завідувачка аптеки № 80

Н. І. Штучна

10 » січня 2023 р.

Відповідальна за впровадження:
завідувачка відділом аптеки № 80

[Signature]

Пеліх В.О.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Директор ТОВ «Леда»

І. М. Чанчалейшвілі

« 30 » серпня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розробки складу та отримання лікарських препаратів – мазі та ополіскувача порожнини рота на основі рослинних екстрактів.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. Д. Мацюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. N 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

4. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023.

5. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

6. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

4. Ефективність впровадження: запропоновані результати експериментальних досліджень дозволять розширити асортимент лікарських препаратів на основі субстанцій природного походження для використання при хейліті та у комплексній терапії галітозу і забезпечить можливість якісного виготовлення лікарських препаратів в умовах аптек.

Відповідальна за впровадження:
завідувачка аптеки № 6



А. Ю. Несвітайло

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Інна ВЛАДИМИРОВА



«21» серпня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розробки складу та отримання лікарських препаратів – мазі та ополіскувача порожнини рота на основі рослинних екстрактів.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Мацюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

4. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023.

5. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

6. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Настої та відвари і М'які лікарські форми» та наукову роботу.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків,

д. фарм. н., проф.

Лілія ВИШНЕВСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

«30» серпня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розробки складу та отримання лікарських препаратів – мазі та ополіскувача порожнини рота на основі рослинних екстрактів.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Мацюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

4. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Hcrbina, L. Vyshnevvska. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023.

5. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

6. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати та М'які лікарські форми».

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків,

д. фарм. н., проф.

Олена РУБАН

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

» серпня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Комплексні дослідження щодо розробки складу та отримання лікарських препаратів – мазі та ополіскувача порожнини рота на основі рослинних екстрактів.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О. М. Мацюк, д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

3. Джерела інформації:

1. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота. *Вісник фармації*. 2023. № 1(105). С. 48-56. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.109>

2. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медицина та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

3. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в ополіскувачі порожнини рота. *Медицина та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. No 2. С. 80-88 <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13977>

4. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex / K. Matsiuk, T. Kovalova, Y. Maslii, O. Kaliuzhnaia, N. Herbina, L. Vyshnevskia, *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023.

5. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення технології виготовлення мазі емульсійної для терапії хейліту та аналіз полісахаридів у ній. *Аннали Інституту Мечникова*. 2023. № 2. С. 72-78 <https://doi.org/10.5281/zenodo.8046245>

6. Мацюк О. Д., Калюжная О. С., Вишневська Л. І. Біологічні випробування стоматологічних фітозасобів *Аннали Мечниковського інституту*. 2022. № 4. С. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати та М'які лікарські форми».

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів, д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО